UNIVERSITÉ DE PARIS VI
FACULTÉ DE MÉDECINE PITIÉ-SALPÊTRIÈRE

No 169

Année 1975

THESE

N°

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

LANOË Renée, née SEBAG
le 18 Janvier 1945 à Tunis
Interne des Hôpitaux de Paris

présentée et soutenue publiquement le 1975

Les syndromes myohyperthyroïdiens
Essai de mise au point
A propos de 7 observations

Président : Monsieur le Professeur GILBERT-DREYFUS

UNIVERSITÉ DE PARIS VI
FACULTÉ DE MÉDECINE PITIÉ-SALPÊTRIÈRE

Année 1975

THESE

N°

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

LANOË Renée, née SEBAG
le 18 Janvier 1945 à Tunis
Interne des Hôpitaux de Paris

présentée et soutenue publiquement le 1975

Les syndromes myohyperthyroïdiens
Essai de mise au point
A propos de 7 observations

Président : Monsieur le Professeur GILBERT-DREYFUS

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A mes parents, avec ma très grande tendresse

A mon mari et collègue d'internat

A mes 3 filles, Catherine, Claire et Anne

A ma soeur

A la mémoire de ma grand-mère,
de mon oncle Henri SEBAG
de mes deux cousins LUCIEN et Robert SEBAG

A tous les miens.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548111_0026

A mes amis de toujours Robert et Colette DELPIRE.

A ma filleule Maud PRIER

A tous mes amis

A Monsieur le Professeur GILBERT-DREYFUS

Il nous a fait l'honneur de nous confier le sujet de cette thèse et de la présider. Nous sommes heureux de lui exprimer notre reconnaissance et notre profond respect.

A Monsieur le Professeur Agrégé Gilbert SCHAISON

Nous lui exprimons nos remerciements pour les conseils amicaux qu'il nous a prodigués tout au long de ce travail; qu'il trouve ici le témoignage de notre estime et de notre amitié sincères.

A nos maitres :

- Monsieur le Professeur M. DEPARIS
  Au cours de notre externat et de notre internat, il a suscité notre admiration tant par ses qualités humaines que par son grand savoir, qu'il trouve ici l'expression de notre reconnaissance et de notre attachement.

- Monsieur le Professeur P. GODEAU
  Nous avons eu la joie de participer à l'ouverture de son service, qu'il veuille bien recevoir ici le témoignage de notre admiration et de notre gratitude pour la clarté et la richesse de son enseignement.

- Monsieur le Professeur Agrégé G. TCHOBROUTSKY, il a bien voulu nous accorder sa confiance, nous lui exprimons notre reconnaissance et notre dévouement.

A nos maitres dans les Hôpitaux :

Externat : Professeur J.E. LE BEAU
Professeur A. SICARD
Professeur P. PETIT
Professeur M. DEROT
Docteur J.A. LIEVRE
Professeur Agrégé A. MINKOWSKY
Professeur M. DEPARIS
Professeur Jean BERNARD

Internat : Professeur M. GAULTIER
Professeur Agrégé A. SARRAZIN
Professeur M. DEPARIS
Professeur Ch. DUBOST
Professeur GILBERT-DREYFUS
Professeur G. BOUDIN
Professeur P. GODEAU

Au Docteur E. WOLINETZ
Au Professeur Agrégé R. ASSAN
Au Professeur Agrégé G. MANIGAND
Au Docteur D. FOULON
Au Professeur Agrégé J. EMERIT
Au Docteur J. CROUZET

Au cours de notre externat et de notre internat ils ont su nous transmettre une partie de leur savoir et susciter notre attachement.

Aux Docteurs M. MALINSKY, C. NATHAN
J.C. VERNANT, B. WECHSLER

Ils nous ont aidé à mener à bien ce travail qu'ils trouvent ici l'expression de ma gratitude et de mon amitié.

Au Docteur G. HERREMAN

Il a su nous enseigner la médecine interne avec patience et bienveillance, nous lui exprimons notre reconnaissance et notre attachement.

A Mademoiselle Françoise FORGEOT

qui a bien voulu se charger de la dactylographie de cette thèse, avec nos plus sincères remerciements.

L E S S Y N D R O M E S M Y O H Y P E R T H Y R O I D I E N S

Essai de mise au point.

A propos de sept observations.

INTRODUCTION

Il nous parait interessant de faire à propos de quelques observations le point des connaissances actuelles sur les syndromes myohyperthyroidiens. Nous n'espérons pas apporter un terme définitif aux discussions qu'ils soulèvent, mais une tentative de synthèse peut permettre d'avancer vers une meilleure compréhension de ces syndromes. Nous pensons, de plus, que ce sujet frontière entre l'endocrinologie et la neurologie devrait interesser tout interniste.

Toutes les endocrinopathies sont susceptibles de s'accompagner de manifestations musculaires pathologiques, mais essentiellement les atteintes thyroidiennes et surrenaliennes. L'hyper et l'hypofonctionnement thyroidien sont tous deux responsables de modifications de la fonction musculaire. Nous avons choisi de nous consacrer à celles liées à l'hyperfonctionnement thyroidien, soit aux syndromes myohyperthyroidiens, terme qui ne préjuge ni de l'aspect clinique ni de l'étiologie, ni du mécanisme physiopathologique.

L'asthénie musculaire fait partie du tableau de l'hyperthyroidie comme l'avaient souligné GRAVES en 1835 et BASEDOW en 1840, mais c'est à DU CAZAL en 1885 et BATHURST en 1895 que nous devons les premières descriptions d'atrophie musculaire au cours d'une hyperthyroidie. En 1898 ASKANAZY décrit à l'autopsie de quatre basedowiens des lésions musculaires caractéristiques, associant dégénérescence des fibres et infiltration de cellules rondes et de graisse. A partir de 1930, le cadre de la myopathie thyréotoxique est décrit par les auteurs Anglo-saxons : AYER 1934, STARLING 1938, PARSONS 1939. En France, ce sont DUVERNE en 1941, FROMENT et DEVIC en 1947 qui l'étudient. L'association myasthénie-hyperthyroidie connue depuis la fin du XIXème siècle, fait l'objet d'une

première étude générale en 1932 par COHEN. Quant à l'association hyperthyroidie-paralysie périodique, elle est signalée en 1926 par SHINOSAKI.

De nombreux travaux généraux ont été consacrés aux syndromes myohyperthyroidiens : Mac EACHERN et ROSS en 1942, THORN et EDER en 1946, MILLIKAN et HAINES en 1953, GILBERT-DREYFUS en 1956, DEVIC en 1956, GIMLETTE en 1959, BRAIN en 1960, LOGOTHETIS en 1961, HAVARD en 1963, RAMSAY en 1966, KISSEL en 1965, ENGEL en 1972 et RAMSAY en 1974.

Ainsi se sont dégagées plusieurs entités parmi ces syndromes myohyperthyroidiens :

1) La myopathie chronique
2) La myopathie aigue
3) La paralysie périodique thyreotoxique.

Ces trois affections disparaissent lorsque l'euthyroidie est acquise.

Il faut mettre à part l'association myasthénie-hyperthyroidie dont les caractères évolutifs très particuliers contribuent à n'employer que le terme d'association. C'est volontairement que nous avons exclu de cette étude les manifestations oculaires éventuellement associées, qui sont le témoin exclusif des processus basedowiens.

Nous décrirons donc en reprenant les données de la littérature :

I - La myopathie thyreotoxique

1) dans ses différentes formes cliniques :

a) latente
b) chronique
c) aigue

2) sa physiopathologie

3) les signes neurologiques et osseux qui peuvent s'y associer

4) son traitement.

II - L'association myasthénie-hyperthyroidie ou plus exactement myasthénie-maladie de Basedow.

III - La paralysie périodique thyreotoxique.

Nous présenterons alors les quelques observations personnelles qui ont été à l'origine de ce travail et les commenterons en fonction des données récentes de la littérature. Ainsi pourrons nous dégager, à défaut d'interprétations physiopathologiques bien claires, un certain nombre de notions simples d'interêt pratique pour le clinicien confronté aux syndromes myohyperthyroidiens.

LA MYOPATHIE THYREOTOXIQUE

I - La myopathie thyréotoxique peut revetir trois aspects cliniques distincts :

la forme latente

la forme chronique

la forme aigue.

A - La forme latente

La forme latente réalise une asthénie musculaire simple qui peut être méconnue faute d'un interrogatoire et d'un examen soigneux. Ressentie de façon très variable suivant les malades, elle apparait dès le reveil, persiste toute la journée en présentant parfois des renforcements paroxystiques. L'effort entraine une fatigue rapide. La récupération après effort est lente. Cette asthénie est diffuse, mais elle prédomine généralement à la racine des membres (Havard 1963, RAMSAY 1966). Le malade signale ainsi une difficulté à monter les escaliers, à se redresser après accroupissement, à soulever un objet lourd, à se coiffer.

A l'examen, ce déficit musculaire segmentaire reste très moderé sans trouble neurologique associé. Les reflexes ostéo-tendineux sont vifs comme il est de règle au cours de l'hyperthyroidie. Certaines manoeuvres permettent de mieux l'objectiver :

- le signe du tabouret de FROMENT et GUINET : assis sur un siège bas, le malade ne peut se relever sans s'aider des mains.
- le test du quadriceps de LAHEY : assis au bord d'un siège, un sujet normal peut maintenir jambes et cuisses horizontales durant une minute ; l'hyperthyroidien ne peut le réaliser que durant vingt secondes.

Les accroupissements repetés objectivent également cette fatiguabilité particulière qui peut parfois réaliser un aspect pseudo-myasthénique.

Mais certains caractères permettent de differencier l'asthénie musculaire thyréotoxique des formes frustes de la maladie d'ERB-GOLDFLAM :

- la présence de l'asthénie dès le reveil ;
- sa topographie proximale ;
- l'absence de signes électromyographiques de bloc neuro-musculaire ;
- l'absence d'efficacité de la prostigmine et des dérivés en règle générale.

Elle est grossièrement parallèle à la sévérité et à la durée d'évolution de la thyréotoxicose. Elle s'observe en effet au cours de toutes les thyréotoxicoses quelqu'en soit l'étiologie : maladie de BASEDOW, adénome toxique, thyréotoxicose factice et disparait lorsque la fonction thyroidienne redevient normale.

La fréquence de cette asthénie au cours de la thyréotoxicose est soulignée par tous les auteurs, surtout lorsque l'on prend soin de la rechercher systématiquement par l'interrogatoire et l'examen clinique orienté. PIPBERGER et coll. en 1955 (13 cas) la retrouvent dans 69,2 % des cas ; HED en 1958 (20 cas) dans 55 % des cas ; GIMLETTE en 1959 (40 cas) dans 60 % des cas ; HAVARD en 1963 (50 cas) dans 61 % des cas ; SATOYOSHI en 1963 (240 cas) dans 61 % des cas ; RAMSAY en 1966 (54 cas) dans 81,5 % des cas.

Sur le plan electromyographique, HAVARD, GIMLETTE, PIPBERGER soulignent la fréquence avec laquelle l'électromyogramme est perturbé au cours de la maladie de BASEDOW. Pour ces auteurs, à la condition d'un examen méthodique, des signes électromyographiques seraient retrouvés dans tous les cas. Des études électromyographiques systématiques ont été réalisées : En 1964, REBOUL et coll. étudient électromyographiquement 63 patients hyperthyroidiens : 22 tracés sont très myopathiques soit 34 % ; 23 tracés

sont myopathiques soit 35 % ; 20 tracés sont peu altérés. Les tracés myopathiques se caractérisent par :

- un tracé riche et très déchiqueté
- la prédominance de potentiels polyphasiques ;
- la brièveté des potentiels ;
- leur amplitude normale.

L'importance des altérations électromyographiques est fonction de la gravité de la thyréotoxicose, mais l'intensité des signes cliniques et électromyographiques n'est pas toujours superposable. L'évolution des troubles électromyographiques est parallèle à celle de la thyréotoxicose, et l'électromyogramme se normalise lorsque le malade est redevenu euthyroidien. KISSEL, HARTEMANN et DUC en 1965 étudient l'électromyogramme de 10 patients atteints de la maladie de BASEDOW, n'ayant aucun signe de myopathie chronique mais se plaignant d'asthénie. Comme PIPBERGER et GIMLETTE, ils n'observent pas de rapport entre les signes cliniques et électromyographiques. Telle est l'asthénie musculaire thyréotoxique, forme latente de la myopathie thyréotoxique. Elle fait partie de la description clinique de la maladie de BASEDOW, la plus fréquente des hyperthyroidies, mais s'observe également au cours des hyperthyroidies non basedowiennes.

B - La myopathie chronique thyréotoxique

Comme nous l'avons dit, c'est à DU CAZAL en 1885 et BATHURST en 1895 que nous devons les premières descriptions de myopathies chroniques thyréotoxiques.

Une asthénie musculaire portée à un niveau très marqué, et une amyotrophie généralement localisée à certains groupes musculaires regressant

après traitement de l'hyperthyroidie, caractérisent la myopathie chronique. Il faut donc souligner d'emblée les difficultés de classification clinique. A partir de quel degré d'atrophie musculaire parfois difficile à préciser chez ce malade hyperthyroidien amaigri par définition, doit-on considerer qu'il s'agit d'une myopathie chronique et non d'une simple asthénie ? MILLIKAN et HAINES en 1953, HAVARD et coll en 1962, HARTEMANN et KISSEL en 1965, MARCHEIX et coll en 1965 ont insisté sur ce fait. A l'opposé, seuls des caractères évolutifs distinguent la myopathie chronique de la myopathie aigue et des formes intermédiaires peuvent s'observer.

A ces difficultés de classification clinique, s'ajoutent les problèmes diagnostiques, car il n'est pas toujours simple de rattacher ce tableau, qui peut évoquer celui d'une amyotrophie spinale progressive, à l'hyperthyroidie, et les problèmes d'interprétation physiopathologique.

Nombreux sont les travaux consacrés à la myopathie chronique thyréotoxique: (Mac EACHERN 1942, QUINN et WORCESTER 1951, MILLIKAN et HAINES 1953, HED et KIRCHSTEIN 1958, GIMLETTE 1959, LOGOTHETIS 1961, HAVARD 1962, GROB 1963, SATOYOSHI 1963, DUC 1964, HARTEMANN et KISSEL 1965, RAMSAY 1966, ENGEL 1966 1972, RAMSAY 1974). Le nombre de cas publiés était de 40 pour HAVARD en 1962, 73 pour RAMSAY, 300 pour ADAMS et ROSMAN in WERNER en 1966. Il s'agit dans la très grande majorité des cas de myopathies chroniques au cours de maladies de BASEDOW. Tous les auteurs insistent sur la prépondérance masculine de la myopathie chronique thyréotoxique, alors que 80 % des maladies de BASEDOW sont féminines. Ainsi MILLIKAN et HAINES observent 77 % de cas de myopathie chronique thyréotoxique chez des hommes, et 23 % chez des femmes. Pour RAMSAY 1964, il y aurait trois fois plus de cas masculins que de cas féminins. Cet auteur souligne d'ailleurs la plus grande facilité du diagnostic d'atrophie musculaire chez l'homme

de par l'importance moindre du pannicule adipeux.

L'âge de survenue de la myopathie est également remarquable ; sont atteints en général des sujets d'âge mur, de plus de quarante ans. Ce fait était déjà noté par BATHURST en 1895, PIPBERGER en 1955. Les 20 malades de HED 1958 ont de 48 à 70 ans. En 1963 SATOYOSHI étudie 240 hyperthyroidiens et note également la plus grande fréquence de la myopathie chez les sujets de plus de quarante ans. La moyenne d'âge des 54 malades de RAMSAY 1964 est de 47,7. Quant à la fréquence de la myopathie au cours de l'hyperthyroidie, elle est évaluée à 7 % par SATOYOSHI, 32 % par GIMLETTE et 46 % par HAVARD.

1) Cliniquement, la myopathie chronique thyréotoxique se caractérise par l'association d'une amyotrophie et d'une diminution de la force musculaire segmentaire de topographie généralement proximale. Cette amyotrophie est d'intensité variable, habituellement symétrique. Généralisée, elle prédomine sur certains groupes musculaires : ceux des ceintures et des racines des membres. Ce sont la ceinture pelvienne et la racine des membres inférieurs soit les muscles fessiers, adducteurs, psoas et surtout quadriceps qui sont le plus souvent touchés. L'atteinte des muscles de la ceinture scapulaire et du bras, soit les sus et sous épineux, les pectoraux, le triceps, le deltoide est moins fréquente pour la majorité des auteurs, mais RAMSAY 1966 observe l'inverse.

L'amyotrophie peut également interesser les extremités distales des membres, voire la face et le tronc, mais il s'agit d'une éventualité assez rare. Cette amyotrophie doit être distinguée d'une simple fonte musculaire liée au catabolisme protidique caractéristique de l'hyperthyroidie. Elle s'associe à une diminution de la force musculaire qui interesse là encore

électivement les racines, mais peut également déborder ses territoires. Cette localisation préférentielle de la myopathie chronique est soulignée par tous les auteurs : RAMSAY 1966 étudie 54 hyperthyroidiens, 63 % ont une atteinte musculaire proximale, 18,5 % une atteinte à la fois proximale et distale, et 18,5 % sont indemnes. Cet auteur pense que les muscles proximaux sont plus sensibles au processus thyréotoxique que les muscles distaux ou bulbaires. Soulignons l'interêt qu'il y a à pratiquer un testing musculaire soigneux, des photographies du malade, des radios aux rayons mous visualisant les masses musculaires pour suivre l'évolution de la myopathie chronique thyréotoxique.

L'examen neurologique est par ailleurs normal : il n'existe pas de trouble sensitif objectif, les reflexes sont normaux ou vifs comme il est habituel au cours de l'hyperthyroidie. Des fasciculations ont été notées par MAC EACHERN, MILLIKAN, DUC, RAMSAY.

La prostigmine ne modifie pas l'asthénie musculaire de ces malades dans l'immense majorité des cas (HAVARD, OSSERMAN, SILVER).

RAMSAY 1966 étudie la force musculaire de 19 hyperthyroidiens avant et après prostigmine. Il ne trouve aucune différence significative. Mais quelques auteurs ont pu constater une certaine efficacité de la prostigmine sur la myopathie chronique thyréotoxique (MAC EACHERN, SANDERSON et ADEY, MELVILLE, PETIT DUTAILLIS).

La myopathie chronique thyréotoxique est observée le plus souvent au décours de thyréotoxicoses basedowiennes puisque la maladie de BASEDOW représente l'étiologie la plus fréquente d'hyperthyroidie. Mais la myopathie chronique peut survenir au cours de thyréotoxicoses d'autre étiologie

thyréotoxicose iatrogène par surcharge iodée (CAMUS et Coll. 1973 - SAVOIE annales endoc. 1975 sous presse) thyréotoxicose par thyroidite (THOMOPOULOS et Coll. 1971) thyréotoxicose factice (AITKEN 1962) adénome toxique (LAFON 1954). Ces faits établissent sans discussion possible le rôle de l'hypersecrétion thyroxinique dans le déterminisme de la myopathie ; nous y reviendrons.

Lorsque la myopathie chronique vient compliquer une maladie de BASEDOW, ce qui est de loin le cas le plus fréquent, il s'agit généralement de maladies de BASEDOW moyennement graves évoluant depuis plusieurs mois ou années. Une franche atrophie est retrouvée par SATOYOSHI chez 28 % des malades chez lesquels la maladie date de trois ans et plus. Mais parfois, l'atteinte musculaire apparait quelques semaines après le début de la thyréotoxicose (RAMSAY, GIMLETTE, THORN). Elle peut coincider dans le temps (SANDERSON). Elle peut précéder la thyréotoxicose elle-même et révéler la maladie (HED, DEVIC, ARMANIOUS). Parfois le diagnostic de thyréotoxicose est aisé, que la maladie soit connue ou que les signes en soient évidents, mais parfois le tableau est discret, ce qui explique la longue évolution de la maladie avant le diagnostic (DEVIC, HED, THORN). MILLIKAN). Dans ce type de maladies de BASEDOW, les signes oculaires manquent souvent, le goitre est petit. Le diagnostic de ces thyréotoxicoses masquées repose sur le résultat des examens paracliniques : reflexogramme achiléen et taux du cholestérol n'ont qu'une valeur d'orientation et ce sont les tests isotopiques, T3 test, iodémie hormonale, index de thyroxine libre, dosage radio-immunologique de la T3, qui représentent actuellement les éléments fondamentaux du diagnostic de thyréotoxicose. Retenons donc un certain nombre de caractères cliniques de la myopathie chronique thyréotoxique :

- Association d'une asthénie et d'une atrophie musculaire ;

- Prédominance proximale de l'atteinte ;
- Prédominance de la myopathie chronique thyréotoxique chez l'homme, chez les sujets d'âge mûr, au cours des thyréotoxicoses évoluant de façon prolongée ;
- Fréquence des formes frustes ;
- Subjectivité du diagnostic d'atrophie ;
- Inefficacité de la prostigmine.

2) En effet, si les examens complémentaires permettent d'avancer dans la compréhension physiopathologique de la myopathie chronique thyréotoxique, son diagnostic reste essentiellement clinique.

a) Quel est l'apport de l'électromyographie ?

Depuis les premiers travaux de SANDERSON et ADEY 1949, de nombreux travaux ont été consacrés à l'électromyographie de la myopathie chronique thyréotoxique (PIPBERGER 1955, HED 1958, ISCH 1963, BUCHTAL 1963). Réduction de la durée moyenne du potentiel d'action, bas voltage du potentiel d'action, augmentation du nombre de potentiels polyphasiques, sont les traits essentiels de l'électromyogramme de la myopathie chronique thyréotoxique. Tous les auteurs retrouvent ces différents caractères avec une grande fréquence : PIPBERGER 1955, 92 % ; HED 1958, 100 % ; HAVARD 1963, 88 % ; SATOYOSHI 1963, 61 % ; RAMSAY 1965, 92 % ; LUDIN 1969, 77 % ; VILPULLA BUCHTAL 1970, 84 %.

Mais ces signes témoignent d'une atteinte myogène sans préjuger de son étiologie et ne sont en aucun cas spécifiques de la thyréotoxicose (BUCHTAL et PINELLI 1953). D'autre part, si l'amplitude du potentiel d'action est généralement réduite, des études statistiques ont montré qu'elle n'était pas plus basse que chez les sujets témoins. BUCHTAL en 1957 a

souligné que l'amplitude moyenne du potentiel doit varier de plus de 50 % par rapport à la normale pour que sa réduction soit significative. Aussi la diminution de la durée du potentiel d'action parait un meilleur critère électromyographique de myopathie chronique thyréotoxique.

Tels sont les signes électromyographiques que l'on peut observer au cours de la myopathie chronique thyréotoxique. Mais d'un malade à l'autre, le nombre, l'intensité, la diffusion des signes électriques varient. Au niveau des muscles, au niveau d'un muscle particulier, leur distribution est irrégulière. Cependant, dans l'ensemble les muscles proximaux sont plus souvent le siège d'anomalies électriques que les muscles distaux. Aussi faut-il explorer un grand nombre de muscles sans omettre les muscles proximaux, en différents points et quelque soit leur aspect clinique. En effet, s'il existe un certain parallèlisme entre signes électriques et atteinte clinique pour HED et HAVARD, GIMLETTE et PIPBERGER soulignent l'inverse : des potentiels normaux peuvent être enregistrés dans des muscles atteints, et vice versa. L'électromyogramme peut même être normal (MILLIKAN). Il n'y a pas non plus de parallèlisme entre la sévérité ou la durée de la thyréotoxicose et l'importance des signes électriques (HAVARD 1963, RAMSAY 1965).

Il n'y a pas d'explication très nette des facteurs déterminants la durée du potentiel d'action au cours des myopathies d'une façon générale. BUCHTAL et ROSENFALCK 1955 ont souligné que dans le muscle normal, la plus grande durée du potentiel d'unite motrice par rapport à celui de la fibre musculaire isolée est due à la dispersion dans le temps de la sommation des potentiels des fibres constitutives de l'unité motrice. Le raccourcissement de la durée du potentiel d'action dans les myopathies

a été attribué à une diminution du nombre des fibres de chaque sous-unité (BUCHTAL et ROSENFALCK 1963). Les potentiels émanant de sous unités éloignées seraient indetectables par l'électrode enregistreuse. Depuis que l'on sait qu'il y a une diminution de la durée du potentiel d'action au cours de la myopathie chronique thyréotoxique, mais qu'elle se normalise après retour à l'euthyroidie, il est vraisemblable que la myopathie chronique thyréotoxique est due à une diminution reversible du fonctionnement des fibres musculaires. Cette théorie pourrait également rendre compte de l'augmentation des potentiels polyphasiques sur l'électromyogramme de muscle thyréotoxique : on peut penser en effet que chez un sujet sain du fait de la large dispersion temporelle des potentiels d'action des sous-unités, le potentiel d'action d'unité motrice s'élève graduellement. Lorsque le nombre de fibres de chaque sous-unité est réduit de façon irrégulière, le tracé peut devenir polyphasique (BUCHTAL et ROSENFALCK 1963).

NORRIS en 1966 a observé une facilitation anormale de la transmission neuromusculaire durant des stimulations nerveuses itératives chez un homme de 81 ans hyperthyroidien, qui a disparu lorsque le malade est redevenu euthyroidien. Des anomalies de la plaque motrice ont été décrites (HAVARD 1963). Toutefois, les travaux expérimentaux de ZAIMIS 1965 sur des chats traités par de la thyroxine suggèrent que l'hormone thyroidienne n'agit pas à la jonction neuro-musculaire mais plutôt sur la fibre musculaire elle-même. Rappelons pour finir la non-spécificité des signes électromyographiques de la myopathie chronique thyréotoxique.

b) Quel est l'apport de la biologie au cours de la myopathie chronique thyréotoxique ?

- les enzymes musculaires

On étudie essentiellement la créatine kinase. Cet enzyme dont le muscle cardiaque et squelettique sont particulièrement riches, catabolyse le transfert reversible d'un groupement phosphaté riche en energie de l'ATP sur la créatine.

$$\text{ATP} + \text{créatine} \underset{\text{créatine kinase}}{\rightleftharpoons} \text{ADP} + \text{créatine phosphate}$$

Le taux sérique de créatine phospho-kinase est normal au cours de l'hyperthyroidie pour HESS 1964, PEARCE PENNINGTON et WALTON 1964, GRIFFITHS 1965, FLEISHER 1965, ECKBOM 1966, PANGARO 1970. Il est augmenté de façon significative pour SATOYOSHI 1963. Il est diminué de façon significative pour GRAIG et SMITH 1965 (étude de 25 hyperthyroidiens).

En 1971, AQUARON et coll concluent que la créatine kinase est normale ou diminuée dans l'hyperthyroidie, alors que elle est augmentée dans l'hypothyroidie. Au niveau de la cellule musculaire thyréotoxique, la concentration de créatine phospho-kinase est diminuée dans 1/3 des cas pour SATOYOSHI, mais cette différence n'est pas significative. Le même auteur trouve également une diminution de la concentration de l'aldolase, de lactico-deshydrogénase et de thiamine totale dans le muscle thyréotoxique, mais les taux de thiamine libre et de transaminases oxaloacétiques y sont normaux. Le taux sérique de tous ces enzymes est normal.

Pour SATOYOSHI, des modifications de la perméabilité cellulaire seraient à l'origine de ces variations enzymatiques, mais il n'est pas encore possible de les rattacher à une action de l'hormone thyroidienne.

- Métabolisme de la créatine et de la créatinine

Il est perturbé. Il existe généralement une diminution de la tolérance à la créatine ingerée, mais la créatinurie n'est pas constante et

peut même manquer (ZIERLER - 1951) . La créatine est synthétisée dans le foie à partir de la glycine qui provient du rein et d'autres amino-acides. 95 % de la créatine de l'organisme sont normalement présents dans les cellules musculaires sous forme de phospho-créatine grâce à la phospho-créatine-kinase. La phospho-créatine est nécessaire à la contraction musculaire. Elle joue probablement un rôle dans la resynthèse immédiate de l'ATP en transférant son groupement phosphoré à l'adénine diphosphate. Après utilisation, elle se transforme en créatinine qui est excretée dans l'urine.

Normalement, il n'existe pas de créatinurie chez l'homme adulte. Les enfants et la femme adulte en excrètent de petites quantités. Une créatinurie anormale peut s'observer au cours de nombreuses myopathies dont la myopathie chronique thyréotoxique, au cours de dystrophies musculaires, chez des sujets âgés normaux. (ZIERLER 1951). Cette créatinurie peut manquer au cours d'authentiques myopathies thyréotoxiques (ZIERLER). A l'inverse, elle peut s'observer au cours de thyréotoxicoses sans myopathie évidente. Il n'existe pas de corrélation entre l'importance de la créatinurie et le degré d'asthénie musculaire (HED KIRCHSTEIN 1958). Cette créatinurie anormale s'accompagne d'une diminution de la tolérance à la créatine ingerée (THORN et EDER 1946, WILKINS et FLEISCHMAN 1946). L'administration orale d'une dose de cette substance s'accompagne d'une excretion anormalement élevée de cette substance. L'homme adulte normal retient 80 % (la femme 70 %) de la dose test alors que les patients thyréotoxiques retiennent seulement 25 à 75 %. Cette créatinurie anormale s'accompagne également d'une diminution de l'excretion de créatinine. Il est en effet vraisemblable que la créatine ne peut accroitre sa pénétration dans la cellule musculaire thyréotoxique (THORN et EDER 1946). Le taux sérique de la créatine augmente (SATOYOSHI 1963).

Le seuil rénal est dépassé et l'excrétion urinaire augmente. Parallèlement, la diminution du taux de créatine dans le muscle entraine une diminution du taux de créatinine urinaire.

Tous ces faits ont été particulièrement étudiés par SATOYOSHI et coll. Il existe une créatinurie significative chez les 36 patients hyperthyroidiens étudiés, une augmentation significative du taux sérique de la créatine chez les hyperthyroidiens (étude sur 17 hyperthyroidiens et 12 témoins), une diminution du taux de créatine, de créatine phosphate et d'ATP dans le muscle thyréotoxique. Il existe, pour ce même auteur, une corrélation entre les taux de créatine phosphate et d'ATP musculaires et la force musculaire des patients. Ces auteurs observent de plus, une diminution de la créatinurie dans 13 cas sur 16 ; une diminution du taux sérique de la créatine ; une augmentation du taux sérique de la créatinine, après administration de 3 mg de Kcl/jour pendant 3 jours chez des malades thyréotoxiques.

Il y aurait pour SATOYOSHI et coll peut être une diminution de la perméabilité de la membrane musculaire à la créatine, et cette diminution de la perméabilité membranaire serait en rapport avec l'hormone thyroidienne puisque la créatine musculaire diminue chez l'animal traité par la thyroxine (SATOYOSHI 1963).

Le potassium jouerait un rôle au niveau de la membrane, comme le suggèrent les faits cliniques cités plus haut, et les données expérimentales : lorsque l'on adjoint du chlorure de potassium à la thyroxine administrée à l'animal d'expérience, on n'observe pas de diminution de la créatine musculaire. Pour ASKONAS 1951, le taux de phospho-créatine serait abaissé dans le muscle par suite de l'effet inhibiteur de la thyroxine sur la

phospho-créatine-kinase.

Il faut rappeler cependant que si ces anomalies disparaissent rapidement après traitement de la thyréotoxicose (thyroidectomie (PETERS 1951, ATS ou iode), ce qui suggère que l'incapacité du muscle thyréotoxique à capter la créatine est en rapport direct avec l'excès d'hormone thyroïdienne, elles ne sont aucunement spécifiques et ne peuvent avoir la valeur de tests diagnostiques.

- Métabolisme hydro-électrolytique

La kaliémie et la natrémie sont normales chez les 80 hyperthyroidiens étudiés par SATOYOSHI 1963. Une hypokaliémie peut s'observer (COLLINGS WENDELL 1957, SANGHVI et coll 1959, LOGOTHETIS WARNER 1962). Dans l'observation de COLLINGS, l'administration de potassium diminue l'asthénie musculaire, mais la guérison des troubles musculaires n'est obtenue qu'après le traitement de thyréotoxicose. Dans les observations de SANGHVI et LOGOTHETIS, l'effet du potassium administré est nul. Mais il existe une diminution du potassium échangeable chez les hyperthyroidiens, qui disparait après le traitement de la thyréotoxicose d'après les travaux de MUNRO, REUSCHLER, WILSON 1968, STAFFURTH 1965, JUNGERS et SAVOIE 1963, SHIZUME 1966, CARLIER et coll 1969.

Pour SCHIZUME, il existe parallèlement une augmentation du sodium échangeable. CACHERA et coll 1949 signalent une augmentation de l'eau extracellulaire chez l'hyperthyroidien. SATOYOSHI 1963 note une diminution de l'eau intracellulaire du potassium intracellulaire et une augmentation du sodium intracellulaire. Pour cet auteur, il existe une forte corrélation entre potassium intracellulaire et force musculaire. STAFFURTH 1965 conteste ces résultats. Le problème reste posé pour SHISIBA.

La calcémie est normale chez 40 malades sur 49 pour RAMSAY 1964 ; 3 sont légèrement hypocalcémiques, 6 plutôt hypercalcémiques. Nous reviendrons plus loin sur ce point.

La magnésémie serait abaissée dans l'hyperthyroidie (KOBAYASHI et TAKEUCHI 1967) et NEGUIB 1963 a observé un effet thérapeutique bénéfique du magnésium sur la force musculaire de patients thyréotoxiques. Enfin, WACHSTEIN et LOBEL 1956 établissent pour la première fois une relation entre thyréotoxicose et anomalie du test de tolérance en tryptophane. WOHL et coll 1960 confirment que ce fait est en rapport avec un déficit en pyridoxine. Mais seul un malade sur les 14 de la série de WOHL est amélioré sur le plan musculaire par l'administration de pyridoxine. Cependant ROSENBAUM et coll 1941 et HAMFELT et WETTERBERG 1964 ont également signalé un effet bénéfique de la pyridoxine sur la force musculaire de patients hyperthyroidiens.

c) Anatomo-pathologie de la myopathie chronique thyréotoxique

ASKANAZY 1898 étudie 4 malades décédés de thyréotoxicose et note au niveau du muscle :

- uneinfiltration graisseuse entre les fibres musculaires ;
- une atrophie des fibres musculaires avec une diminution de leur diamètre
- une prolifération et une dégénérescence des noyaux :
- une diminution de la striation
- une vacuolisation.

Depuis 1898 d'autres auteurs ont décrit les mêmes anomalies : DUDGEON et URQUHART 1926, MORGAN et WILLIAM 1940, THORN et EDER 1947, DEVIC 1947, QUINN et WORCESTER 1951, WITFIELD et HUDSON 1961, HAVARD 1962, SATOYOSHI 1963, RAMSAY 1964). De plus, DUDGEON et URQUHART, THORN et EDER, HED

KIRSTEIN LUNDMARCK 1958, WITFIELD HUDSON, RAMSAY ont noté la présence d'agrégats lymphocytaires ou de lymphorrages.

L'examen histologique peut être tout à fait normal (MORGAN et WILLIAMS 1940, SANDERSON et ADEY 1949, MILLIKAN et HAINES 1953, SATOYOSHI 1963) alors que le muscle est cliniquement atteint. Toutefois RAMSAY 1964 étudie 30 malades hyperthyroidiens et observe des anomalies histologiques dans 23,3 % des cas. Pour SATOYOSHI, c'est dans 68 % des cas qu'il existe des modifications histologiques. La durée d'évolution de la thyréotoxicose parait intervenir dans ces pourcentages. En effet, lorsque la thyréotoxicose dure depuis moins d'un an, 50 % des malades ont des signes histologiques. Ces derniers sont observés dans 85 % des cas quand l'évolution dépasse un an (SATOYOSHI 1963).

Dans aucune série, il n'existe de relation entre la gravité de la thyréotoxicose et l'importance de signes histologiques. Rappelons que ces anomalies n'ont en tous cas aucun caractère de spécificité (DUC, HAVARD, GIMLETTE).

Autres données de l'histologie classique :

- RAMSAY 1964 note une diminution du diamètre moyen des fibres musculaires chez les hyperthyroidiens ;
- DEVIC 1947 décrit des altérations mitochondriales au voisinage des plaques motrices ;
- COERS et WOOLF 1959 notent des modifications des terminaisons des fibres nerveuses ;
- WED et coll observent la présence de phagocytes chargés de fer ;
- ASBOE-HANSEN, IVERSEN et WICHMANN 1953 ainsi que KIRCHEINER 1962 observent des amas de muco-polysaccharides acides en forme de demi-lunes sous le sarcolemme mais ADAMS, DENNY-BROWN et PEARSON 1962, ne les retrouvent

pas. De semblables dépôts ont été notés sur des fibres musculaires provenant de malades acromégales myodémateux ou euthyroidiens, mais porteurs d'exophtalmie.

C'est à ENGEL 1966 que nous devons les premières études microscopiques électroniques de myopathie chronique thyréotoxique. Alors même que les fibres musculaires paraissent normales en microscopie ordinaire, de nombreuses mitochondries présentent des altérations structurales, en microscopie électronique. Le contenu normal des mitochondries est partiellement remplacé par un matériel clair amorphe contenant de petits granules denses dispersés. Dans quelques mitochondries, les granules sont plus denses et s'accompagnent de fragments de membrane et d'autres débris.

Parfois, l'on retrouve au voisinage de mitochondries normales, des vésicules contenant des fragments membraneux ou des débris ou un matériel granuleux et amorphe. Ces structures ressemblent au contenu anormal des mitochondries en voie de dégénérescence. Il est donc vraisemblable qu'elles résultent du remplacement total du contenu normal des mitochondries.

En 1969 TSUJIHATA étudie 5 biopsies musculaires de patients thyréotoxiques en microscopie électronique, et trouve dans tous les cas des anomalies mitochondriales. En 1966 ENGEL note également dans quelques fibres musculaires des élargissements focaux du système tubulaire transverse qui normalement conduit le potentiel d'action de la surface de la membrane vers l'intérieur de la fibre musculaire. Mais les vésicules latérales adjacentes et les autres éléments du réticulum sarcoplasmique sont normaux. Enfin ENGEL en 1966 et TSUJIHATA en 1969 ont observé la présence de dépôts glycogéniques dans la fibre musculaire. ENGEL pense que ces

dépôts sous sarcolemmiques sont les mêmes que ceux décrits par ASBOE HANSEN et coll 1953 et KISCHNEINER 1962.

Mais là encore et ENGEL insiste sur ce point, ces anomalies mitochondriales n'ont aucun caractère de spécificité et peuvent s'observer au cours de myopathies diverses.

3) Diagnostic différentiel

Lorsque le contexte hyperthyroidien est franc, le tableau musculaire est facilement rattaché à l'hyperthyroidie. Le seul problème diagnostique est alors de délimiter le cadre de la myopathie chronique thyréotoxique en la distinguant d'une asthénie simple, forme latente de la myopathie, d'une part, et de la myopathie aigue d'autre part. De nombreux auteurs ont souligné ce fait. Lorsque le tableau d'hyperthyroidie est fruste "masqué", le diagnostic de myopathie chronique thyréotoxique peut être problématique. Ainsi peuvent se discuter :

a) Les dystrophies musculaires progressives types DUCHENNE, LANDOUZY DEJERINE ERB LEYDEN MOEBIUS dans une forme bénigne tardive, sporadique. Typiquement, en effet, ces affections débutent relativement tôt dans la vie et ont une transmission génétique variable suivant chaque type.

b) Une forme musculaire pure de polymyosite primitive ou para néoplasique. Mais fait important, les muscles sont dans ce cas douloureux spontanément et à la pression. La biopsie montre de façon constante des lésions inflammatoires intersticielles associées aux altérations des fibres allant de la dégénérescence à la nécrose.

c) Une myopathie corticoide, mais l'interrogatoire retrouve la prise de

corticostéroides et les aspects microscopiques électroniques sont différents (ENGEL).

d) Une maladie de BESNIER BOCK SCHAUMAN qui dans certains cas peut réaliser des aspects pseudo-myopathiques.

e) Une simple cachéxie cancéreuse.

Il faut savoir accorder toute leur valeur à :
- une fibrillation auriculaire associée
- une accélération du transit intestinal
- une augmentation de la chaleur cutanée.

et penser à demander les tests isotopiques T3 test, iodémie hormonale, index de thyroxine libre, dosage radio-immunologique de la T3 qui permettent le diagnostic.

Rappelons enfin que l'existence de rares formes révélatrices de la maladie doit conduire à pratiquer une exploration thyroidienne au cours du bilan d'un syndrome myopathique inexpliqué (ARMANIOUS).

4) L'évolution

L'évolution sous traitement constitue un véritable test diagnostique car dans tous les cas, les troubles musculaires disparaissent plus ou moins rapidement lorsque l'euthyroidie est obtenue (HAVARD 1963, SATO-YOSHI 1963, RAMSAY 1964 1966). Cette guérison est clinique : la récupération motrice est observée après 2 mois en moyenne de traitement. L'atrophie met un peu plus longtemps à disparaitre, 2,8 mois (RAMSAY 1966).

Electromyographique : HAVARD 1963, YATES 1965, DEVIC 1964, RAMSAY 1965 observent la normalisation du tracé électromyographique après retour à l'euthyroidie.

Biologique : Le test de tolérance à la créatine ingerée redevient normal après traitement de la thyréotoxicose (PETERS 1951).

En 1965, GUSTAFSSON observe la regression des anomalies mitochondriales chez l'animal d'expérience après retour à l'euthyroidie. En 1968 JAEGER et GILLET étudient en microscopie électronique une biopsie musculaire provenant d'une malade présentant une myopathie chronique thyréotoxique avant et après traitement. Cinq mois après le début du traitement les lésions sont les mêmes mais le nombre de fibres atteintes est beaucoup moins important.

Il faut souligner l'importance fondamentale pour le diagnostic que revêt l'évolution sous traitement de la myopathie chronique thyréotoxique. En effet, la guerison régulière de la myopathie chronique thyréotoxique après traitement de l'hyperthyroidie assure sa place nosologique et permet sur le plan physiopathologique de rattacher ce trouble musculaire à l'hyperthyroxinémie ; nous y reviendrons.

Cependant si le diagnostic de la myopathie chronique thyréotoxique s'est notablement amélioré depuis 25 ans (RAMSAY 1974 souligne qu'aucun cas mortel n'a été signalé depuis 1947), il n'en demeure pas moins que ces malades sont fragiles et qu'un schéma thérapeutique bien codifié est souhaitable. Une meilleure connaissance de cette affection devrait permettre un diagnostic et un traitement plus précoces.

C - La myopathie aigue

Après avoir brossé le tableau de la myopathie chronique thyréotoxique, il nous faut envisager maintenant le cadre de la myopathie aigue.

Il s'agit d'une atteinte musculaire de type myopathique dont le caractère aigu ressort :

1) de sa rapidité de constitution en quelques jours ;

2) de sa gravité pouvant mettre en jeu le pronostic vital.

Plus rarement observée que la myopathie chronique, son existence a été mise en doute par MILLIKAN. Toutefois, GIMLETTE, HEUER, SANGHVI, SHELDON ENGEL reconnaissent l'individualité de ce tableau d'abord décrit par WALDENSTROEM en 1945 sous le nom d'encéphalo-myopathie. Différents tableaux peuvent en fait être réalisés :

1) celui d'une asthénie musculaire intense généralisée avec (GOLDSHLAG, LAMBERG SCHELDON) ou sans (LAMBERG, CHAPMAN, KROTOWSKY, WALDSTEIN, ZONDEK) atrophie rendant véritablement le malade grabataire à brève échéance (VILDE).

2) celui d'une réelle quadriparésie avec reflexes ostéo-tendineux diminués ou abolis, le reste de l'examen neurologique restant normal (MARCHEIX SIGUIER).

3) celui d'une atteinte prépondérante de la musculature à innervation bulbaire caractérisée cliniquement par :

- une dysphagie avec troubles de la déglutition
- une dysphonie
- une atteinte de la musculature oculaire faciale, de la langue (LAMBERG, LAURENT, SCHONBERG, WULLENHEVER, WALDENSTROEM, GAAN, KAMMER et HAMILTON).
- enfin une atteinte des muscles respiratoires avec diminution de l'am-

pliation thoracique et insuffisance respiratoire (GAAN).

Ces différents tableaux peuvent se combiner de façon variable, mais dans tous les cas il s'agit d'un état grave pouvant nécessiter des méthodes de réanimation en milieu spécialisé (SIGUIER). La myopathie aigue survient dans le cadre d'une thyréotoxicose grave :

1) Qu'il s'agisse d'une crise thyréotoxique dont on sait qu'elle peut être spontanée ou provoquée par différentes agressions (infection, coma acido-cétosique, traumatismes, intervention chirurgicale) par différentes mesures thérapeutiques (administration d'iode radioactif, thyroidectomie, arrêt des anti-thyroidiens de synthèse) et qu'elle est liée à l'hyperthyroxinémie puisque l'ingestion importante d'extraits thyroidiens peut la provoquer (ATKINSON) et que le taux d'hormones thyroidiennes circulantes augmente après anesthésie, traitement par l'iode radioactif, intervention chirurgicale, stress (SURKS OPPENHEINER 1964). Dans tous les cas la crise réalise un tableau alarmant avec :

- hyperthermie
- tachycardie importante sinusale ou non.
- possibilité de décompensation cardiaque
- troubles digestifs (vomissements diarrhées) entrainant des désordres hydro-électrolytiques
- agitation, délire.

2) Qu'il s'agisse d'une thyréotoxicose apathétique (LAHEY). Cette forme de thyréotoxicose individualisée par LAHEY est plus fréquente chez la femme que chez l'homme, et se voit surtout chez des sujets agés. La maladie est ici apparemment discrète, elle n'en est pas moins grave. L'état apathique, léthargique, dépressif de ces malades, la discrétion

des signes oculaires, l'absence habituelle de goitre, l'existence d'une tachycardie ou d'une fibrillation auriculaire, l'importance des signes musculaires, confinant le malade au lit, la facilité d'évolution à bas bruit vers le coma et la mort en l'absence de traitement, la discrétion relative des signes biologiques, caractérisent cette forme très particulière de thyréotoxicose dont l'interprétation fait intervenir un état de dépletion en adrénaline ou une insensibilité aux catécholamines. Cependant, paradoxalement les B-bloquants sont aussi efficaces sur ces formes apathétiques que sur les thyréotoxicoses habituelles.

3) Qu'il s'agisse enfin d'une hyperthyroidie "masquée" dont la longueur d'évolution explique la gravité et qui se présente essentiellement sous deux formes : Une forme cardiaque marquée par une insuffisance cardiaque avec arythmie ou une fibrillation auriculaire paroxytique ou une insuffisance cardiaque répondant mal au traitement digitalo-diurétique ou une fibrillation auriculaire inexpliquée. Une forme digestive avec nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales. Ces formes peuvent être révélées par l'atteinte bulbaire (HEINRICH).

Ce tableau myopathique aigu peut , mais non obligatoirement, s'accompagner de troubles de la conscience : confusion, délire, torpeur, voire coma, réalisant un tableau d'encéphalo-myopathie (WALDENSTROEM, LOGOTHETIS et WARNER) :

a) dont il existe des signes électro-encéphalographiques (KOLLMANNSBERGER) que l'on peut ainsi schématiser :

- ralentissement du tracé d'une façon générale ;
- abolition de la réaction d'arrêt.
- activité theta continue souvent associée à un état confusionnel clinique.

- rythmes anormaux avec bouffées d'onde delta monomorphes.
La transition vers le coma se caractérise par une désorganisation progressive du tracé, une activité lente irrégulière et diffuse. La réactivité aux stimulés psycho-sensoriels est très diminuée ou complètement inexistante.

b) dont la pathogénie reste discutée. Il n'existe pas de lésions encéphaliques caractéristiques (étude anatomo-pathologiques post-mortem WALDENSTROEM, LOGOTHETIS, WARNER). Il n'existe pas d'anomalie biologique caractéristique. Son mécanisme ferait intervenir une anoxie cérébrale pour VAGUE et coll, des troubles de la perméabilité ionique au niveau de la cellule cérébrale pour RASKIN.

Sur le plan évolutif, la myopathie aigue vient souvent compliquer une myopathie chronique, mais cette séquence n'est pas obligatoire. Deux des quatre malades de KAMMER et HAMILTON avaient un tableau myopathique aigu avec paralysie des muscles bulbaires sans signe de myopathie chronique préexistante. La myopathie aigue pose essentiellement trois ordres de problèmes :
a) la rattacher à l'hyperthyroidie lorsque celle-ci est masquée et n'était pas connue antérieurement. Ainsi avait-on discuté le diagnostic de sclérose latérale amyotrophique avec paralysie bulbaire chez un malade de HEINRICH dont l'hyperthyroidie avait été révélée par une dysphagie.

b) la distinguer de la myasthénie qui peut réaliser des tableaux comparables et qui peut s'associer à la maladie de BASEDOW, nous le reverrons. Le diagnostic est d'autant plus difficile qu'il est d'incontestables syndromes myopathiques aigus sensibles à la prostigmine. Seule l'évolution permet parfois de conclure : alors que la myopathie aigue disparait

lorsque la maladie de BASEDOW est controlée, la myasthénie persiste.

c) la traiter. Et il s'agit ici de traiter l'hyperthyroidie causale d'une part, de passer un cap difficile sur le plan vital d'autre part.

Il reste à souligner la classique lenteur de récupération de ces tableaux (plusieurs semaines ou mois) (SIGUIER).

Le dépistage et le traitement précoce des hyperthyroides devraient permettre d'éviter de voir les malades au stade de myopathie aigue. Mais il est des formes révélatrices et des formes déclenchées par le traitement. C'est dire tout le soin qu'il faut apporter au choix de la méthode thérapeutique et à la surveillance sous traitement de ces malades.

II - Physiopathologie de la myopathie thyréotoxique

La myopathie thyréotoxique est en rapport avec l'hormone thyroidienne. En effet :

a) Bien que la TSH stimule physiologiquement le corps thyroide, l'hyperthyroidie n'est pas en rapport avec une hyperstimulation par la TSH. Au contraire, celle-ci est virtuellement absente dans le sang des sujets thyréotoxiques (LEMARCHAND, BERAUD, VANOTTI et SCAZZIGA 1967, BLUM et coll 1967).

b) Les facteurs de stimulation extrathyroidiens, notamment le LATS (à nouveau à l'honneur depuis la découverte du LATS-protecteur, ADAMS et coll 1974), les mécanismes auto-immuns qui interviennent dans la pathogénie de la maladie de BASEDOW ne sont pas non plus en cause puisque la myopathie thyréotoxique s'observe au cours d'hyperthyroidies

non basedowiennes : adénome toxique, hyperthyroidies iatrogènes (extraits thyroidiens absorbés dans le but de maigrir GOLDFINGER 1946, ATKINSON 1954, AITKEN 1962). Il existe d'ailleurs une assez bonne corrélation dans le temps entre les signes musculaires et le taux de l'hormone thyroidienne. Les signes cliniques, électromyographiques et même histologiques rétrocèdent mais lentement lorsque le malade est redevenu eu-thyroidien. Expérimentalement, d'ailleurs, des rats traités par de la thyroxine deviennent moins actifs (BRODY 1941) et résistent moins bien à l'effort (MALCOM et WHITEHEAD 1944). En outre, les muscles exposés à un excès de thyroxine développent moins de force et consomment relativement plus d'oxygène (SCHWARTZ et LEIN 1955, SCHWARTZ et coll 1960).

La myopathie thyréotoxique parait donc bien liée à l'augmentation du taux de l'hormone thyroidienne quelqu'en soit la cause. Mais quel est le mécanisme intime de cette action de l'hormone thyroidienne sur le muscle ? Il n'est pas encore parfaitement élucidé, nous allons le voir, et aucune théorie physiopathologique claire de la myopathie thyréotoxique ne peut être exposée à l'heure actuelle.

Nous avons vu les altérations mitochondriales observées au cours de la myopathie en clinique humaine. Expérimentalement, GUSTAFFSSON 1965 administre de la thyroxine à des rats thyroidectomisés et note une prolifération mitochondriale. Il observe des modifications structurales qui rejoignent les constatations faites par ENGEL chez l'homme hyperthyroidien. En effet, tous deux notent un élargissement des mitochondries et la présence en leur sein d'un matériel granulaire dense. En 1965 OBRIEN et KLITGAARD observent une augmentation de la taille des mitochondries, de la quantité des crêtes et de dépôts intramitochondriaux dans le foie de rats rendus hyperthyroidiens. ZAIMIS en 1968 étudie des chats et des

cobayes traités par de la thyroxine. Les mitochondries des muscles squelettiques sont élargies et les crêtes y sont plus serrées.

Ainsi, il existe une similitude remarquable entre les modifications structurales des mitochondries musculaires et hépatiques des différents animaux traités par la thyroxine et celles observées dans le muscle de l'homme hyperthyroidien. Ces faits suggèrent une action de l'hormone thyroidienne sur la structure mitochondriale. Mais quels sont le rôle et la répartition des mitochondries dans le muscle squelettique ?

Les mitochondries contiennent les enzymes oxydatifs du cycle citrique qui est la chaine d'oxydation terminale, et les enzymes des phénomènes phosphorylants qui lui sont associés. Ces derniers conduisent à la formation d'ATP nécessaire à la contraction musculaire. Dans les muscles qui sont le siège d'une contraction permanente tels que ceux qui interviennent dans le maintien du tonus de posture contre la force de gravité, et dans la marche, le métabolisme énergétique est oxydatif de façon prédominante et les mitochondries sont nombreuses. Ce sont les muscles qui chez les animaux sont composés en majeure partie de fibres rouges ou type I. Ces muscles répondent lentement à la stimulation et ont la phosphorylation oxydative comme première source d'énergie. A l'opposé, les muscles qui interviennent dans les mouvements rapides, intermittents, volontaires qui répondent rapidement à la stimulation sont habituellement composés de fibres blanches ou type II. Ces fibres contiennent très peu de mitochondries et tirent la majeure partie de leur énergie de la glycolyse (SISSONS 1969, BULLER 1969, PRICE 1969). Chez l'homme, la plupart des muscles sont probablement constitués d'un mélange de fibres lentes types I et de fibres rapides type II.

Pour DUBOWITZ en 1968, il n'existe pas de différence significative entre les muscles proximaux et distaux. Mais BUCHTAL et SCHMALBRUCH 1970 montrent qu'un muscle comme le gastrocnémien qui soutient souvent un effort prolongé contient 83 % de fibres I alors qu'un muscle utilisé moins énergiquement tel que le triceps n'en contient que 2 %.

Chez l'homme comme chez l'animal, les fibres I contiennent plus de mitochondries que les fibres II (ENGEL, MAC DONALD 1970). Toutefois, comme le soulignent ces auteurs, on manque de précisions sur la proportion relative de mitochondries chez l'homme en fonction de l'âge, du sexe, du muscle, du type de fibres et du niveau d'activité physique. Nous ne reviendrons pas sur le caractère préférentiellement proximal de la myopathie thyréotoxique tant sur le plan clinique qu'électromyographique. Pour RAMSAY en 1966, il existerait une susceptibilité progressive des différents groupes musculaires en processus thyréotoxique : les muscles proximaux étant les premiers atteints, les muscles distaux les seconds ; les muscles bulbaires ne seraient touchés qu'en dernier. Les muscles extenseurs le seraient deux fois plus que les muscles fléchisseurs. Les muscles le plus souvent intéressés par le processus myopathique thyréotoxique sont ceux habituellement utilisés pour maintenir le tonus de posture et l'effort prolongé. Bien que les différences ne soient pas aussi nettes que chez les petits animaux, il est probable que ces muscles contiennent relativement plus de fibres musculaires rouges que de blanches alors que l'inverse est vrai des muscles distaux à contraction rapide utilisés dans les mouvements intermittents. (ADAMS DENNY, BROWN et PEARSON 1962).

Les fibres musculaires rouges ou type I sont donc riches en mitochondries dont les enzymes oxydatifs interviennent dans la phosphorylation

oxydative. Cette dernière aboutit à la formation d'ATP (GREEN LOOMIS et AUERBACH 1948, KENNEDY et LEHNINGER 1949, HARMAN 1959, LEHNINGER 1959, GREEN et HATEFI 1961). Pour chaque atome d'oxygène utilisé dans les mitochondries, trois molécules d'ATP sont formées ce qui donne un rapport phosphates/oxygène de 3/1. Cette opération est appelée "couplage" par LOOMIS et LIPMANN 1948 et quand ce rapport P/O est de 3/1 le système est dit fortement "couplé". HOCH en 1968 démontre "in vitro" que l'hormone thyroidienne "découple" la phosphorylation oxydative en agissant directement sur les mitochondries. Il en résulte une diminution de la production d'ATP et un gaspillage d'énergie sous forme de chaleur.

Les altérations structurales des mitochondries dans le muscle hyperthyroidien sont connues (DEVIC 1947, ENGEL 1966). La thyroxine provoque "in vitro" et "in vivo" un gonflement et des modifications structurales des mitochondries (TAPLEY 1964). Les mitochondries gonflées contiennent moins d'ATP (TAPLEY 1964) . CHAPPEL et GREVILLE 1958 montrent que le gonflement des mitochondries induit par la thyroxine est reversible en ajoutant de l'ATP à la préparation "in vitro". SATOYOSHI et coll 1963 trouvent une diminution de la quantité d'ATP dans le muscle thyréotoxique et montrent qu'il existe une relation entre cette diminution du taux d'ATP et l'affaiblissement de la force musculaire de leurs patients. Mais en 1968, STOOKER, SAMAHA, DE GROTT suggèrent que le découplage de la phosphorylation oxydative des mitochondries n'est pas le mécanisme fondamental de la myopathie thyréotoxique humaine : la mitochondrie isolée d'un muscle humain thyréotoxique est étroitement "couplée". Les travaux de ISMAIL BEIGI et coll 1970 confirment que le découplage de la phosphorylation oxydative n'est pas le trouble biochimique sous jacent.

Quoiqu'il en soit il existe une autre source d'ATP dans le muscle c'est le groupement phosphoré donné par la phosphocréatine, mais nous avons déjà décrit précédemment les perturbations du métabolisme de la créatine au cours de l'hyperthyroidie. SCHMITT, ROYER et coll 1971 ont confirmé expérimentalement ces données : le taux de phosphorylcréatine du muscle strié diminue chez le lapin traité par la thyroxine.

Dans tous les cas, l'ATP est nécessaire à la contraction musculaire et plus précisement à la formation d'acto-myosine en présence de calcium et de magnésium (MOMMAERTS 1963, PRICE 1969). Probablement, parce qu'il y a une pénurie d'ATP au cours de la thyréotoxicose, la force musculaire diminue (PLUMMER et BOOTHBY 1923, SMITH et WHALEN 1960). Ce manque d'ATP explique peut être aussi pourquoi le controle de la perméabilité membranaire dépendant des phénomènes énergétiques, s'altère ; à moins que cette altération ne soit en rapport avec un effet direct de l'hormone sur la membrane. GREEN et MATTY 1962 montrent une augmentation de la perméabilité cellulaire à l'eau induite par la thyroxine. STAFFURTH et THOMPSON 1965 observent une augmentation de l'eau intra-cellulaire dans les cellules musculaires chez des sujets atteints de myopathie chronique. La diminution de cette perméabilité sélective peut aussi rendre compte de la diminution du potassium intra-cellulaire de l'augmentation du sodium intra-cellulaire, de la diminution de l'aldolase et de la lactico-déshydrogenase (SATOYOSHI 1963). ISMAEL, BEIGI et EDELMAN 1970 et 1971 ont démontré l'action de l'hormone thyroidienne sur le système de transport actif sodium-potassium de la membrane cellulaire.

Aussi est-il vraisemblable que l'action des hormones thyroidiennes sur le muscle résulte de leur action au niveau mitochondrial mais les mécanismes biochimiques exacts sont encore mal connus actuellement.

Un certain nombre de faits méritent encore d'être soulignés avant de clore ce chapitre :

a) Des mitochondries anormales ont été récemment impliquées dans le mécanisme de myopathies sans thyréotoxicose (LUFT 1962, SHY GONATAS et PEREZ 1966, VAN WIJNGAARDEN et al 1967, SPIRO PRINEAS et MOORE 1970, HAYDAR et coll 1971). Dans deux cas, il y avait à l'évidence un hypermétabolisme sévère.

b) Mise à part cette action de l'hormone thyroidienne au niveau mitochondrial, des modifications structurales de la fibre musculaire peuvent aussi jouer un rôle dans le déterminisme de la myopathie thyréotoxique. ENGEL en 1966 trouve au microscope électronique des altérations de la surface des cellules musculaires et du système tubulaire transverse qui est important dans l'activation locale de la fibre musculaire striée (HUXLEY et TAYLOR 1958). Le fait qu'il faille environ deux mois pour que les patients retrouvent une force musculaire normale après le début d'un traitement antithyroidien efficace (RAMSAY 1966) plaide en faveur de l'existence d'une altération structurale de la fibre musculaire surajoutée aux perturbations biochimiques. L'élargissement des mitochondries thyréotoxiques persiste quelques mois chez les animaux d'expérience (GUSTAFSSON et coll 1965).

c) Enfin, il est vraisemblable que plusieurs des manifestations périphériques de la thyréotoxicose sont similaires à celles provoquées par les catécholamines (GIFFORD et coll 1964). On pense qu'en quelque sorte l'excès d'hormone thyroidienne potentialise les effets des quantités de catécholamines circulant normalement dans le sang.

Ceci est peut-être en rapport avec l'adenyl-cyclase enzyme dont la synthèse est augmentée par l'hormone thyroidienne (BRODIE 1966) et qui est activé par les catécholamines.

Pour WURTMAN, KOPIN et AXELROD 1963, une altération de la liaison ou de l'inactivation des catécholamines entrainerait une augmentation de la concentration des catécholamines au niveau des sites récepteurs tissulaires. MARSDEN et MEADOWS 1970 ont montré que l'adrénaline raccourcit la durée de la contraction lente du muscle de veau. L'abolition de cet effet après injection intra-artérielle d'un B-bloquant prouve qu'il est en rapport avec une stimulation des récepteurs B. Ces faits sont en accord avec les constatations de PIMSTONE, MARINE et PIMSTONE 1968 qui notent l'amélioration de la force musculaire chez cinq de leurs huit patients porteurs de myopathie chronique, après administration de propranolol. Cet effet incomplet pourrait être expliqué par l'existence d'un deuxième système adényl-cyclase sous la dépendance des hormones thyroidiennes (SUTHERLAND, ROBISON 1966).

III - Signes associés à la myopathie thyréotoxique

Un certain nombre de manifestations principalement neurologiques et osseuses peuvent s'associer à la myopathie thyréotoxique.

A - Les manifestations neurologiques

1) Nous ne ferons que citer les associations Parkinson-hyperthyroidie (BARTELS et ROHART 12 cas sur 3 000) et Guillain-Barré-hyperthyroidie (BRONSKI 2 cas) qui apparaissent comme fortuites.

2) FIDLER, SATTLER, SUTHERLAND, HEFFRON ont observé la survenue de mouvements choréo-athétosiques regressifs après traitement de l'hyperthyroidie

thyroidie.

3) Un certain nombre d'auteurs rapportent l'observation de signes neurologiques centraux au cours de tableaux myopathiques aigus ou chroniques. (SATTLER (9 cas cités par WALDENSTROEM), MUSSIO FOURNIER 1959, MUXI MASOLETTI 1959, CATHELINEAU et coll 1970, GLUCKMAN 1968). Mis à part les observations de SATTLER qui a constaté une hémiplégie, une parésie ou une paraplégie gueries après thyroidectomie. Il s'agit dans tous les autres cas, d'un syndrome pyramidal avec hyperreflexivité ostéo-tendineuse et signe de Babinski bilatéral régressant après traitement de l'hyperthyroidie. Ces cas sont rares et leur interprétation physiopathologique difficile. Signalons les travaux de BAKROU 1956 faisant état d'atrophies cérébrales localisées chez les hyperthyroidiens, ceux de WOHL et coll. 1960 qui affirment l'existence d'une carence en pyridoxine au cours des hyperthyroidies, surtout l'observation d'un syndrome pyramidal regressif chez une malade atteinte de thyréotoxicose par surcharge iodée (BENZODIARONE)(HERNE et coll 1973).

4) Nous insisterons davantage sur le problème de l'association de signes neurologiques périphériques à la myopathie thyréotoxique. En 1885, DREYFUS-BRISSAC rapporte un cas d'atrophie distale des membres supérieurs au cours d'une thyréotoxicose. En 1958, HED mentionne une amyotrophie neurogène de la main non regressive après thyroidectomie. GLUCKMAN et coll en 1968 décrivent chez un hyperthyroidien ethylique mais non cirrhotique une neuropathie complexe à la fois centrale et périphérique associée à des troubles psychiques, regressant après traitement de l'hyperthyroidie par l'iode 131. SIEVERS et DABELS en 1969, publient deux cas d'atrophie neurogène précédant une hyperthyroidie. Le premier correspond à une atrophie distale des quatre membres regressant partiel-

lement après traitement par l'iode 131. Le second comporte également une atrophie distale mais les antithyroidiens sont inefficaces et le malade décède d'insuffisance coronarienne. Les constatations nécropsiques permettent de conclure à une atrophie musculaire d'origine spinale. Enfin LUDIN et coll en 1969 étudient systématiquement 13 hyperthyroidiens. Chez 8 d'entre eux, ils découvrent des altérations neurogènes électromyographiques intra-cliniques au niveau des muscles distaux des membres inférieurs. Les vitesses de conduction motrice et sensitive sont normales. En 1971, ARNOULD et coll publient un cas d'amyotrophie spinale progressive au cours d'une thyréotoxicose regressant après traitement par l'iode radioactif.

On arrive donc à la notion de neuropathie périphérique thyréotoxique que l'on peut caractériser de la façon suivante ; cliniquement, il s'agit d'une atrophie distale interessant les quatre membres mais surtout les membres inférieurs sauf dans les cas de HED et de DREYFUS-BRISSAC. Dans les formes infra-cliniques, les anomalies électriques ne sont rencontrées qu'au niveau des muscles distaux des membres inférieurs. La neuropathie s'installe en même temps que l'hyperthyroidie ou après, mais elle peut précéder l'atteinte endocrinienne (SIEVERS et DABELS).

Les vitesses de conduction motrice et sensitive sont normales pour RAMSAY 1968, DELWAIDE 1969. Mais JESEL et ISCH-TREUSSARD en 1973 soulignent que chez 6 de leurs 30 malades hyperthyroidiens étudiés, ils observent un ralentissement uni ou bilatéral de la conduction du nerf sciatique poplité externe. Ces constatations rejoignent celles de CHOLLET et coll 1971 et ANDRE 1971. La normalisation de la vitesse de conduction après traitement de l'hyperthyroidie est observée par ANDRE 1971 et JESEL et ISCH-TREUSSARD 1973 (1 cas).

Ces faits de même que la disparition après traitement des signes cliniques et électromyographiques d'atrophie neurogène dans le cas de ARNOULD 1971, constituent des arguments en faveur de l'authenticité de la neuropathie périphérique thyréotoxique.

Ces neuropathies paraissent liées à une atteinte de la corne antérieure de la moelle ; le malade de SIEVERS présentait une atrophie spinale segmentaire. Surtout les études systématiques de la moelle pratiquées par AIZENSTEIN sur des sujets décédés d'hyperthyroidie montrent des lésions dégénératives diffuses prédominant sur les groupes cellulaires para-centraux et médians surtout dans la zone des renflements cervicaux et lombaires. Ces faits expliquent que le neuropathie ne regresse pas forcement après le traitement de l'hyperthyroidie car les lésions d'abord fonctionnelles deviennent lésionnelles et évoluent alors pour leur propre compte.

On peut s'étonner de la rareté des neuropathies thyréotoxiques. Nous pensons qu'elles sont en réalité méconnues, la myopathie rendant bien compte à elle seule du déficit moteur observé chez ces malades. La pratique d'électromyogramme des quatre membres à la recherche de signes d'atteinte neurogène, l'étude systématique des vitesses de conduction nerveuses permettraient certainement de dépister beaucoup plus souvent des neuropathies périphériques au cours des thyréotoxicoses. L'hyperthyroidie s'ajoute donc à la liste déjà longue d'affections générales responsables de neuropathies périphériques, et mérite d'être recherchée à titre systématique puisque la neuropathie peut révéler la thyréotoxicose.

5) Pour clore ce chapitre des signes neurologiques associés à la myopathie thyréotoxique , signalons que récemment Mac COMAS et coll 1973

ont battu en brêche le concept même de myopathie thyréotoxique. Ces auteurs attribuent en effet la maladie à un défaut du motoneurone comme on l'a fait aussi pour toutes les myodystrophies. Cette hypothèse neurogène se fonde essentiellement sur de nouvelles données obtenues grâce des méthodes électrophysiologiques inusitées jusqu'ici. Les auteurs étudient le nombre et la taille des unités motrices dans les muscles. Le terme d'unité motrice désigne l'ensemble des fibres musculaires innervées par un même motoneurone. Chez 20 malades étudiés, ils observent dans au moins un des trois groupes musculaires testés (thénar, hypothénar, court extenseur des doigts) une diminution des unités motrices fonctionnelles par rapport aux témoins. Puisque les unités motrices survivantes ont des potentiels d'amplitude normale ou légèrementaugmentée, il est peu probable qu'elles aient abandonné quelques fibres musculaires comme on pouvait le prévoir dans un désordre "myopathique".

Par contre, l'atteinte sélective des unités motrices pourrait mieux s'expliquer par un défaut au niveau du motoneurone lui-même. La réversibilité après traitement de cette atteinte du motoneurone a été vérifiée chez 5 des 20 malades étudiés. Des travaux ultérieurs seront nécessaires pour confirmer ou infirmer cette nouvelle théorie "neurogène" de la myopathie thyréotoxique.

B - Les manifestations osseuses

Des manifestations osseuses liées à l'hyperthyroidie peuvent s'observer associées à la myopathie. Il existe en effet une ostéose hyperthyroidienne dont les caractères ont été bien précisé en 1968 par RYCKEWAERT et coll. Il s'agit d'une affection rare : 50 observations avaient été rapportées en 1968

Dix fois plus fréquente chez la femme que chez l'homme, elle survient surtout après la ménopause et dans les hyperthyroidies anciennes évoluant depuis plus de cinq ans. Il s'agit d'une déminéralisation diffuse du squelette le plus souvent homogène, parfois géodique. Le tableau habituel est celui d'une ostéoporose commune avec rachialgies chroniques d'horaire plutôt mécaniques avec des paroxysmes traduisant des tassements vertébraux. Faits particuliers : l'évolution est rapide, la transparence osseuse très augmentée, les fractures des membres ne sont pas exceptionnelles. Les douleurs résistent au traitement calcique et hormonal et ne rétrocèdent qu'après traitement de l'hyperthyroidie.

Biologiquement, la calcémie est souvent normale parfois augmentée, la calciurie est souvent élevée, la phosphorémie normale ou augmentée. Le taux des phosphatases alcalines est parfois élevé, l'hydroxyprolinurie est très augmentée. L'absorption intestinale du calcium est diminuée, le bilan calcique est négatif. Les épreuves au calcium 45 montrent une augmentation du pool calcique, de l'accretion et de la résorption osseuse : il y a hyperactivité osseuse.

Les études histologiques osseuses révèlent une hyperrésorption ostéoclastique avec fibrose médullaire c'est à dire une lésion tout à fait comparable à celle de l'hyperparathyroidie. Il s'y associe une augmentation des bordures ostéoides qui subissent une minéralisation qualitativement normale et parfois une ostéoporose au sens histologique.

La physiopathologie de cette ostéose hyperthyroidienne n'est pas totalement élucidée. Il n'existe pas d'hyperparathyroidisme, mais plutôt un hypoparathyroidisme (ADAMS et JOWSEY). Il n'existe pas de preuve d'une diminution de la secrétion de thyrocalcitonine. Ainsi l'hyperrésorption

ostéoclastique résulte probablement de l'action directe de l'hormone thyroidienne.

La thyroxine stimule tous les métabolismes cellulaires et en particulier ceux des ostéoblastes et des ostéoclastes. Si le bilan calcique est négatif, la résorption l'emporte sur l'accrétion et le squelette se déminéralise. La guérison clinique et biologique de l'ostéose hyperthyroidienne de l'hypercalcémie hyperthyroidienne après traitement de l'hyperthyroidie sont des arguments en faveur de cette théorie.

L'hypercalcémie sévère reste rare au cours de l'hyperthyroidie. Il faut dans ces cas rechercher un adénome parathyroidien dont l'association quoique rare (24 cas publiés) n'est pas fortuite (PARFITT et DENT).

IV - Le traitement de la myopathie thyréotoxique

Il peut être envisagé de la façon suivante :

A - La myopathie chronique

Il s'agit de traiter l'hyperthyroidie causale, mais ces malades sont fragiles, et toute thérapeutique agressive : iode radioactif, intervention chirurgicale, risque d'entrainer une aggravation du syndrome musculaire, voire une crise thyréotoxique. Il faut donc utiliser les antithyroidiens de synthèse (carbimazole par exemple) jusqu'à ce que le malade soit redevenu euthyroidien en quelques mois. On peut alors traiter sans danger ces malades par l'iode radioactif afin de prévenir le risque de rechute. La thyroidectomie ne sera envisagée que chez des sujets jeunes chez lesquels le traitement par l'iode radioactif est contrindiqué (cette éventualité est assez rare puisque la myopathie s'observe surtout chez des sujets d'âge mûr), en cas de goitre volumineux, en cas d'adénome toxique.

Dans tous les cas, le traitement médical pre-opératoire par les anti-thyroidiens de synthèse associés ou non à l'iode, est indiqué car il réduit de façon significative le risque de crise thyréotoxique.

Il faut signaler ici l'interêt de la thérapeutique adjuvante par les β-bloquants : en 1968 PIMSTONE, MARINE et PIMSTONE, administrent du propanolol à 8 patients porteurs de myopathie chronique thyréotoxique : 5 d'entre eux sont améliorés de façon spéctaculaire bien qu'incomplète.

B - La myopathie aigue

Le tableau clinique est ici généralement grave. Un certain nombre de mesures thérapeutiques générales s'imposent en fonction de l'état clinique :

- correction des désordres hydroélectriques
- lutte contre l'hyperthermie
- controle de l'insuffisance cardiaque
- traitement d'une éventuelle affection intercurrente qui a pu déclencher ce tableau aigu
- transfert en réanimation lorsque la trachéotomie et l'assistance respiratoire sont nécessaires.

Le traitement de l'hyperthyroidie elle-même est urgent mais ces malades sont particulièrement fragiles :

Le traitement par l'iode radioactif est ici illogique car son délai d'action est trop long et le risque d'aggravation possible après cette thérapeutique connu.

L'intervention chirurgicale parait hasardeuse. Si quelques cas ont été

couronnés de succès (SIGUIER et coll), la chirurgie est beaucoup trop dangereuse chez ces malades pour pouvoir être proposée hormis certains cas exceptionnels.

Les anti-thyroidiens de synthèse constituent une méthode thérapeutique non agressive. Ils doivent être utilisés à fortes doses et administrés par sonde gastrique dès qu'il y a un risque de fausses-routes. Nous disposons de différents produits : carbimazole (neomercazole très utilisé en France) methimazole (Bazolan), propylthiouracile. Leur délai d'action est généralement long : quatre à six semaines. C'est dire tout l'intérêt du propylthiouracile qui parait avoir, outre ses effets thyroidiens, une action inhibitrice sur la transformation de la thyroxine en triiodothyronine à la périphérie, réduisant ainsi de 50 % le taux sanguin de triiodothyronine en 24 heures de traitement. Ceci expliquerait l'amélioration clinique précoce observée chez les malades traités par ce produit, alors même que les taux d'iode protidique et de T4 ne sont guère encore modifiés (OPPENHEIMER, SCHWARTZ, SURKS 1972, ABUID, LARSEN 1973, SABERI, STERLING et UTIGER 1975).

L'iode enfin administrée per os ou en intra-veineux ne parait pas constituer à lui seul une thérapeutique suffisante. Tels sont les différents moyens thérapeutiques dont nous disposons.

Le traitement par le radio-iode et la chirurgie nous parait trop dangereux. Nous proposons donc la thérapeutique médicale associant antithyroidiens de synthèse et iode en utilisant le schéma thérapeutique suivant :

1) Administration d'antithyroidiens de synthèse pendant 48 heures et à

fortes doses dans le but de bloquer l'hormonosynthèse.

2) Puis administration d'iode per os (solution de Lugol fort XXX gouttes par jour) ou en intra-veineux (1 g d'iodure de sodium toutes les 8 heures) pour bloquer la libération d'hormone par le corps thyroide, en association avec les anti-thyroidiens de synthèse qui seront poursuivis une fois le cap aigu passé à doses dégressives jusqu'à l'euthyroidie.

Dans notre expérience, nous avons utilisé le carbimazole. Les doses d'attaque étaient de 60 à 120 mg par 24 heures suivant les cas reparties en trois prises. Pour MACKIN CANARY et PITTMAN 1974, les antithyroidiens de synthèse sont administrés à fortes doses 60 à 100 mg de methimazole ou 600 à 1 000 mg de propylthiouracile en une heure. Après cette dose de charge, le traitement par l'iode per os ou intra-veineux est entrepris et les antithyroidiens poursuivis en utilisant des doses de 300 à 600 mg de propylthiouracile et de 30 à 60 mg de methimazole par jour.

Enfin, il faut souligner l'interêt du traitement par les B-bloquants : propranolol au cours de ces situations aigues. Son effet favorable sur la crise thyréotoxique est bien établi(CANARY MACKIN FIDLER 1971, LEE COFFEY MACKIN 1973) KAMMER et HAMILTON 1974 rapportent l'amélioration induite par le propranolol chez deux de leurs quatre malades atteints d'un syndrome myopathique aigu à forme bulbaire. Les doses de propranolol sont variables suivant les cas pouvant atteindre 400 mg par 24 heures. Les prises sont fractionnées toutes les 4 à 6 heures. L'effet thérapeutique se manifeste au bout d'une semaine en moyenne parfois moins (KAMMER et HAMILTON).

L'ASSOCIATION

MYASTHENIE-HYPERTHYROIDIE

On entend sous le terme d'association myasthénie-hyperthyroidie, la survenue chez un même malade, suivant une séquence évolutive variable d'une myasthénie d'une part, d'une maladie de BASEDOW d'autre part.

On ne peut parler que d'association puisque ici le désordre musculaire persiste après le traitement de la thyréotoxicose baselowienne, contrairement à la myopathie thyréotoxique qui disparait lorsque le malade est redevenu euthyroidien

La fréquence de cette association est suffisamment grande, cependant, pour que la myasthénie fasse partie des syndromes myo-hyperthyroidiens. Ce cadre est d'ailleurs trop restreint nous le reverrons, et il faut plutôt parler aujourd'hui d'association myasthénie-dysthyroidies que d'association myasthénie-hyperthyroidie. C'est cependant cette dernière que nous étudierons.

I - Généralités

L'association myasthénie-hyperthyroidie a été décrite pour la première fois par RENNIE en 1908. Les publications se sont accumulées depuis : 25 cas pour COHEN en 1932, 24 pour THORNER 1939, 82 pour WEICKARDT 1960, 93 pour ENGEL 1961, 100 pour HARTEMAN et KISSEL en 1965. Ce chiffre a probablement doublé (DUC 1971) si l'on ajoute les 37 cas de SIMPSON 1964 les 20 cas de ROWLAND 1966, les 8 d'OSTERHUIS 1964 et quelques cas isolés. Mais il faut tenir compte dans cette évolution de la difficulté qu'il y a à classer les observations anciennes avant l'utilisation des appoints diagnostiques que constituent le test à la prostigmine et la réaction de Jolly. Il est certain par ailleurs que si le nombre de cas parait croitre ces dernières années, c'est qu'une meilleure connaissance de cette entité a permis de rechercher les signes mineurs de thyréoto-

xicose chez les myasthéniques, que l'apport des examens paracliniques est indiscutable : trois hyperthyroidies sur les 66 malades myasthéniques de SIMPSON 1964 ont été décélées par les investigations isotopiques systématiques.

Ainsi depuis 1908 où l'association d'une myasthénie à une maladie de BASEDOW paraissait n'être qu'une coincidence pour RENNIE, il est apparu que ce fait était loin d'être fortuit. Ces deux tableaux résumant les différentes statistiques et empruntés à RAMSAY (1974) illustrent cette notion (tableaux n° 1 et 2). Ainsi sur 30 000 hyperthyroidiens, 23 ont une myasthénie soit 0,77/1 000, alors que la fréquence de la myasthénie dans la population générale est peu différente de 1 pour 40 000 (PENNINGTON, WILSON 1961, GARLAND et CLARCK 1956). D'autre part, 5 % des 3 500 myasthéniques ont une hyperthyroidie alors que la fréquence de la maladie dans la population générale est de 1,1/1 000 (LOGAN et CUSHION 1958). Ces faits suggèrent qu'il existe un lien entre les deux affections.

MORIN et coll 1954 avaient déjà souligné la prépondérance féminine de cette association qui doit être rapprochée de celle de la maladie de BASEDOW (32 cas féminins pour quatre cas masculins). ENGEL en 1961 fait la même remarque (61 cas féminins, 14 cas masculins). Les études de SIMPSON J.A. 1968 confirment ce fait. 9,8 % des femmes myasthéniques sont hyperthyroidiennes. Seuls 3,4 % des hommes myasthéniques sont hyperthyroidiens. L'âge moyen du début de la myasthénie est de 26 ans chez la femme, 30 ans chez l'homme (BRAIN et WALTON 1969). La maladie de BASEDOW survient essentiellement entre 20 et 40 ans (MEANS, DE GROOT et STANBURY 1963) Pour ENGEL, l'âge moyen du début de l'hyperthyroidie est de 32,8 ans, celui de la myasthénie 34,4 ans.

Auteurs	Nombre d'hyperthyroidiens	Nombre d'hyperthyroidiens porteurs de myasthénie	Fréquence de la myasthénie en %
BARTELS et KINGSLEY 1949	12 962	4	0,03
OSSERMAN et SILVER 1961	4 000	14	0,35
SAHAY et coll 1965	12 000	3	0,02
SIMPSON 1968	1 019	2	0,20
Total	29 945	23	0,08

Tableau n° 1 : Fréquence de la myasthénie chez les hyperthyroidiens

Tableau n°2 : Fréquence de l'hyperthyroidie chez les myasthéniques

Auteurs	Nombre de myasthéniques	Nombre de myasthéniques hyperthyroidiens	Fréquence de l'hyperthyroidie en %
BARTELS KINGSLEY 1949	90	4	4,4
GROB et HARVEY 1953	270	8	3,0
MILLIKAN et HAINES 1953	500	25	5,0
OSTERHUIS 1964	180	8	4,4
SAHAY 1965	260	3	1,2
ROWLAND 1966	400	20	5
SCHIMRICK 1966	70	7	10,0
SIMPSON J.F. 1966	295	24	8,1
WOLF 1966	399	22	5,5
OSSERMAN 1967	801	42	5,2
SIMPSON J.A. 1968	518	37	7,1
KOTLYAROV 1969	172	6	3,5
Total	3 955	206	5,2

L'association myasthénie-hyperthyroidie est donc bien plus fréquente qu'on ne l'imaginait il y a quelques années. Le pourcentage de 5 % se majore d'ailleurs si l'on s'adresse à des myasthénies d'évolution sévère : 4 des 20 malades de GLASER 1966 qui présentaient une crise myasthénique aigue ou qui résistaient au traitement, étaient hyperthyroidiens de surcroit (20 %). Ce pourcentage se majorera encore dans la mesure où une meilleure connaissance de cette association, la pratique systématique d'examens paracliniques permettront le dépistage de formes frustes.

Le mode de début est variable : le plus souvent l'hyperthyroidie ouvre la scène et la myasthénie n'apparait que secondairement. Ailleurs, c'est la myasthénie qui se complique de thyréotoxicose. Enfin, plus rarement les deux maladies se déclarent simultanément.

Les différentes statistiques concernant le mode de début respectif des deux affections sont concordantes.

	MILLIKAN et HAINES 1953	OSSERMAN 1961	ENGEL 1961	ROWLAND 1966	KISSEL 1970
Hyperthyroidie première	48 %	48 %	76 %	50 %	45 %
Début simultané	20 %	8 %		30 %	20 à 25 %
Myasthénie première	32 %	32 %		20 %	30 à 35 %
Indeterminé		12 %			

Quelques mois séparent l'apparition des deux maladies (THORNER 1939, KOWALLIS 1942, FLYNN 1944, Mac EACHERN 1948, BARTELS 1949, LEVY 1951). Mais parfois l'intervalle atteint plusieurs années (COHEN et KING 1932, ZONDEK 1938, KOWALLIS 1942, THORN 1941, MORIN 1954).

II - Tableau clinique

Le tableau clinique réalisé dépend bien entendu de la séquence évolutive des deux affections et de leur gravité réciproque. Mais dans le cas le plus fréquent, il s'agit donc d'un malade hyperthyroidien ou qui l'a été chez lequel apparait un syndrome myasthénique.

Typiquement, la myasthénie se caractérise par une fatigabilité musculaire s'accentuant avec la fatigue, à maximum vespéral, diminuant au contraire avec le repos, à la différence de l'asthénie myopathique présente dès le reveil.

Les muscles interessés de façon préférentielle par le processus myasthénique sont ceux innervés par les nerfs craniens. Aussi les symptomes accusés par le malade sont le plus souvent : un ptosis, une diplopie qui apparaissent ou s'exagérant en fin de journée, une difficulté à avaler, à mâcher les aliments, à parler même. La voix devient chuchotée, nasonnée. Au maximum, il existe une difficulté à tousser, à respirer par atteinte des muscles respiratoires ce qui peut conduire à la trachéotomie d'urgence et à l'assistance respiratoire. Il existe également parfois une fatigabilité des membres qui interesse surtout les racines.

Aussi typiquement, la localisation de l'atteinte myasthénique est bien différente de celle de la myopathie thyréotoxique comme le souligne RAMSAY en 1974. Mais il apparait cependant de façon évidente que lorsque l'hyperthyroidie précède la myasthénie, le diagnostic entre cette dernière et une atteinte myopathique plus ou moins aigue des muscles bulbaires peut être excessivement difficile. On conçoit donc que le classement de certaines observations anciennes avant l'apparition des tests pharmacodynamiques et des examens électriques puisse être aléatoire. Ces méthodes

sont effectivement d'un grand interêt pour le diagnostic qui est capital car l'attitude thérapeutique ne sera pas la même devant une myopathie aigue que devant une myasthénie associée à la maladie de BASEDOW.

III - Quelles sont donc les investigations propres à différencier la myasthénie de la myopathie thyréotoxique ?

1) Le test au tensilon

Il est simple. Il consiste à injecter 10 mg de tensilon en intra-veineux. Si l'asthénie diminue en une minute et réapparait quatre à cinq minutes plus tard, le test est positif et confirme le diagnostic de myasthénie.

2) Le test à la prostigmine

Il est également simple. Il consiste à injecter 1,5 mg de prostigmine en intra-musculaire avec 0,6 mg de sulfate d'atropine pour prévénir tout incident cardiaque. La réponse débute 10 à 15 minutes après l'injection et n'est complète qu'après 30 minutes. Ce test a donc l'avantage sur le précédent de laisser plus de temps à l'observateur (VIETS et SCHWAB 1935). La positivité du test est également très en faveur de la myasthénie, mais il ne s'agit pas d'un critère absolu.

En effet, le test à la prostigmine ou au tensilon ont été pratiqués dans 27 cas de myopathies chroniques décrits dans la littérature (RAMSAY 1968). Aucune amélioration de la force musculaire n'est observée dans 24 cas. Mais le malade de Mac EACHERN et ROSS 1942 est très amélioré. Les 2 malades de SANDERSON et ADEY 1952 et MELVILLE 1959 le sont partiellement. HAVARD et coll 1963 étudient la force musculaire de 49 hyperthyroidiens avant et 30 minutes après 1,5 mg de prostigmine en intra-musculaire. 43 ne sont pas influencés par l'injection, mais 6 notent une amélioration. RAMSAY 1966 ne trouve pas de différence dans la durée pendant laquelle

19 hyperthyroidiens peuvent effectuer le test de Lahey avant et après tensilon.

Il ressort donc que ces tests diagnostiques de la myasthénie peuvent parfois être positifs au cours de syndromes myopathiques thyréotoxiques. Ainsi, la prostigmine a un effet spectaculaire sur le syndrome myasthénique présenté par le malade de HARTEMAN et coll 1965. Mais la disparition complète des troubles musculaires apres retour à l'euthyroidie est plus en faveur retrospectivement du diagnostic de myopathie que de celui de myasthénie vraie.

D'autres tests peuvent donc être pratiqués pour assurer le diagnostic de myasthénie :

a) le test à la D tubocurarine

La dose curarisante pour l'adulte normal est de 1 mg environ de D-tubocurarine intra-veineuse pour 5 kilogrammes de poids (SIMPSON 1969). Les myasthéniques ressentent une accentuation de leur asthénie avec 5 % et même moins de la dose curarisante normale. L'asthénie des malades atteints de myopathie thyréotoxique n'est pas influencée par la D tubocurarine.

b) le test au décamethonium

CHURCHIL-DAVIDSON et RICHARDSON 1952 ont montré que les myasthéniques sont beaucoup plus résistants à l'action du décamethonium que les sujets normaux. L'iodure de décamethonium est injecté en intra-veineux à la dose de 0,5 mg/minute jusqu'à un maximum de 3 mg. Il produira une fatiguabilité extrême ou une paralysie chez le sujet normal ou chez le sujet simplement thyréotoxique et sera mieux toléré par le myasthénique.

IV - Quel est l'apport des examens électriques au diagnostic de myasthénie ?

Le profil de l'activité électrique recueillie pour un effort maximal chez le myasthénique diffère de celui du sujet normal ou thyréotoxique. Le maintien de l'effort aboutit à une réduction d'amplitude du tracé. Quand le muscle est fatigué, seul un petit nombre d'unités motrices continue de produire irrégulièrement des potentiels. Cette diminution d'amplitude et cette rapide fatigabilité de l'unité motrice sont reversibles après injection de prostigmine ou de tensilon.

Une autre méthode d'investigations est représentée par le recueil des potentiels d'action du muscle et des reponses mécaniques produits par la stimulation répétitive supra-maximale des nerfs. Cette technique est applicable aux muscles proximaux et distaux. L'amplitude des réponses évoquées est recueillie sur l'électromyogramme durant une période de quelques secondes.

Chez le myasthénique, on observe le déclin de l'amplitude du potentiel d'action après stimulation nerveuse itérative supra-maximale (réaction de Jolly). Ce trouble est corrigé par l'administration de tensilon ou de prostigmine. La réponse mécanique du muscle peut être également enregistrée.

BUCHTAL et coll 1970 ont étudié 23 patients et ont comparé les réponses électriques et mécaniques avec celles de 30 sujets normaux (SLOMIC et coll 1968). Ils trouvent que le meilleur test diagnostique de la myasthénie est représenté par la diminution du potentiel d'action et l'absence de phénomène d'escalier lorsque le train de stimulis est appliqué à la fréquence de 2 à 3 par seconde pendant 90 secondes. 22 des 23 patients montrent une réponse mécanique anormale et 20 ont une réponse

électrique anormale. Mais il faut préciser que ces examens électriques ne peuvent pratiquement pas être réalisés au cours des situations aigues.

V - Quelles sont les données de l'examen anatomo-pathologique au cours de la myasthénie ?

En 1901, WEIGERT décrit dans les muscles des myasthéniques des infiltrats lymphocytaires qui seront ensuite désignés sous le terme de lymphorrages par BUZZARD en 1905. En 1953, Dorothy RUSSEL effectue une classification des différents types de lésions musculaires observées chez les myasthéniques (8 cas). Elle trouve essentiellement 3 types de lésions :

1) le type I correspond à une nécrose aigue de la fibre ;

2) Le type II est représenté par les lymphorrages : masse de petits lymphocytes entourant une fibre musculaire en voie de disparition ;

3) le type III est constitué par une simple atrophie de fibres isolées ou de groupes de fibres.

Les types II et III s'observent particulièrement dans les muscles squelettiques. Les travaux de FENICHEL 1966, ENGEL et Mac FARLIN 1966 confirment ces données. L'atrophie interesserait surtout les fibres de type II (ENGEL, Mac FARLIN 1966, BROOKE et ENGEL 1969). Mais DUDGEON et URQUHARDT 1926 ont décrit l'éxistence d'une atrophie des fibres musculaires et de lymphorrages au cours de 9 maladies de BASEDOW dont une seule avait également une myasthénie. Et de nombreux auteurs ont noté la présence de lymphorrages dans les muscles de patients thyréotoxiques non myasthéniques (THORN et EDER 1946, HED KIRSTEIN et LUNDMARCK 1958, WHITFIELD et HUDSON 1961, RAMSAY 1964). SIMPSON en 1969 a d'ailleurs suggeré que la similitude des modifications musculaires observées au cours de la myasthénie et de la maladie de BASEDOW compliquée de myopathie était due à un mécanisme auto-immun commun.

Il existe également des anomalies de la terminaison des nerfs moteurs dans le muscle myasthénique. COERS et WOOLF 1959 et WOOLF 1969 en ont décrit deux types principaux :

1) le type dystrophique

Le type dystrophique correspond à la segmentation de l'extrémité des axones avec formation de multiples plaques motrices plus petites que normalement et distribuées sur un nombre de fibres musculaires supérieur à la normale.

2) Le type dysphasique

Le type dysphasique répond à la rarefaction des plaques motrices qui sont allongées.

Mais ces deux types de lésions ont également été constatés au cours de myopathies thyréotoxiques. HAVARD et coll 1963 dans leur étude consacrée aux muscles de 35 malades thyréotoxiques, ont detecté des anomalies de la terminaison de l'axone et des plaques motrices dans 77 % des cas.

Il apparait donc que les frontières entre la myasthénie et la myopathie peuvent ne pas être très nettes même en ce qui concerne les examens complémentaires. Ainsi la survenue d'une myasthénie chez un patient thyréotoxique, cas le plus fréquent nous l'avons vu, peut poser de difficiles problèmes diagnostiques : s'agit-il d'une myasthénie authentique ou d'une myopathie aigue ? Le diagnostic peut n'être fourni dans certains cas que par l'évolution des phénomènes musculaires après traitement de la thyréotoxicose. Alors que la myopathie guerit plus ou moins lentement, la myasthénie elle, persiste.

VI - Nous en venons donc à étudier l'évolution de l'association myasthénie-hyperthyroidie.

Ce sujet est discuté depuis longtemps par de très nombreux auteurs. La notion de "see-saw" des auteurs anglo-saxons ou de "va et vient" entre les deux affections est bien connue depuis 1948 (Mac EACHERN et PARNELL).

Dans l'ensemble, le pronostic de l'association myasthénie-hyperthyroidie est grave (MILLIKAN et HAINES 1953, ENGEL 1961, DRACHMAN 1962). En 1965 KISSEL et coll chiffrent la mortalité de cette association à 30 %. Le pronostic serait plus grave lorsque la myasthénie précède la thyréotoxicose (MORIN et DAMASIO 1954). La mort résulte le plus souvent de complications respiratoires liées à la myasthénie. Mais les modalités évolutives des deux affections l'une par rapport à l'autre sont variables.

En fait, il n'existe pas comme on l'a dit, d'influence réciproque des deux maladies. La myasthénie ne modifie pas le cours de la thyréotoxicose, mais c'est l'hyperthyroidie qui influence l'évolution de la myasthénie dans certains cas. En effet les deux maladies peuvent évoluer chacune pour leur compte sans s'influencer l'une l'autre.

Ailleurs, la myasthénie s'améliore lorsqu'apparait la thyréotoxicose et s'aggrave dès qu'on traite celle-ci, et ce quelque soit le type du traitement chirurgie ATS, radio-iode (MORIN, DAMASIO 1954). C'est le fameux "see-saw".

Enfin, l'apparition de la thyréotoxicose peut entrainer l'aggravation de la myasthénie, et les deux affections évoluent parallèlement dès lors; MORIN et DAMASIO 1954 étudient 38 cas d'association et observent dans 50 % des cas, l'absence d'influence réciproque, dans 25 % des cas

un antagonisme évolutif, dans 25 % des cas un parallèlisme évolutif. L'antagonisme évolutif parait la règle lorsque la myasthénie précède la maladie de BASEDOW. C'était le cas de l'observation exemplaire de MORIN et DAMASIO 1954. Au contraire, lorsque l'hyperthyroidie se complique de myasthénie, il existe plutôt un parallèlisme évolutif. KISSEL 1965 donne la statistique suivante : antagonisme évolutif dans 20 % des cas ; parallèlisme évolutif dans 40 % des cas ; absence d'influence dans 15 % des cas ; et 25 % de cas imprecis.

Dans l'ensemble, l'hyperthyroidie parait avoir une mauvaise influence sur la myasthénie. Cette discussion n'est pas purement formelle : en effet, le profil évolutif de l'association peut conduire à modifier suivant les cas, la séquence thérapeutique des deux affections. Les travaux de ENGEL 1961 confirment cet effet néfaste de l'hyperthyroidie sur la myasthénie : en effet l'hyperthyroidie induite par l'administration de L triiodothyronine entraine l'aggravation de la myasthénie de cinq sujets euthyroidiens au départ. Le même phénomène se produit lorsque l'hyperthyroidie est provoquée par des injections de TSH, mais celle-ci n'agit que par l'intermédiaire de la thyroide : lorsque l'effet de la TSH est bloqué par l'iodure de sodium, on n'observe pas d'aggravation de la myasthénie.

Pourtant GROB et HARVEY en 1953, avaient donné de l'extrait thyroidien à 7 myasthéniques euthyroidiens sans noter d'effet quelconque chez 6 de leurs malades. Seul le 7ème s'aggrave et meurt. En 1962, DRACHMAN précise ces notions : chez un sujet myasthénique thyroidectomisé, il fait varier les doses de triiodithyronine administrées à titre substitutif. Il rend ainsi son malade successivement hypothyroidien, euthyroidien et hyperthyroidien. Il arrive à la conclusion que l'euthyroidie

constitue la situation idéale pour le myasthénique. L'hyperthyroidie et l'hypothyroidie aggravent toutes deux la myasthénie.

VII - Nous en venons ainsi à étudier la physiopathologie de cette association morbide myasthénie-maladie de BASEDOW

Nous ne pourrons pas fournir d'exposé très clair à ce sujet car de nombreux points demeurent encore obscurs. Mais une série de connaissances acquises depuis 10 ans méritent d'être exposées.

Nous étudierons successivement tout comme l'a fait RAMSAY dans son dernier ouvrage consacré aux syndromes myo-hyperthyroidiens (1974).

1) les rapports myasthénie-thymus-hyperthyroidie
2) les rapports myasthénie-dysthyroidie en général
3) le rôle des facteurs héréditaires
4) le mode d'action de l'hormone thyroidienne sur la myasthénie.

1) Les rapports myasthénie-thymus-hyperthyroidie

Ils sont beaucoup mieux connus depuis 10 ans. Le thymus est une glande dont l'importance décroit avec l'age. Il comporte un cortex et une medulla. Fait remarquable, il contient des cellules dites "myoides" qui ont au début de la vie une morphologie similaire à celle des muscles striés, et qui à tout age, réagissent antigéniquement sur le même mode que les muscles striés (GOLDSTEIN et MACKAY 1969).

La myasthénie s'accompagne de thymome dans 10 % des cas. Le thymus est normal dans 18 % des cas. Dans 72 % des cas, il existe une augmentation du nombre des centres germinatifs de la medulla (CASTELMAN 1966). GOLDSTEIN (1966 a) observe des modifications histologiques analoques et les attribue à une inflammation chronique du thymus qu'il appelle thymitis

(GOLDSTEIN 1966 b).

Au cours de l'hyperthyroidie, le thymus est augmenté de volume (HAMMAR 1929). IRVINE et SUMMERLING 1965, MICHIE et coll 1967 ont confirmé radiologiquement ce fait. Expérimentalement d'ailleurs, l'administration de thyroxine entraine une augmentation du volume thymique chez l'animal (HOUSSAY 1944, HOHN 1959, WARNER 1964). Chez l'homme, l'administration d'antithyroidiens à des hyperthyroidiens entraine une diminution du volume thymique (MICHIE 1967).

L'augmentation du volume du thymus au cours de la thyréotoxicose serait liée à l'hyperthyroxinémie ? Il en serait de même des modifications histologiques thymiques observées chez 32 % des hyperthyroidiens (centres germinatifs dans la medulla) (GUNN et coll 1964).

Enfin, la survenue de thymome chez des hyperthyroidiens mérite d'être signalée même s'il ne s'agit que de coincidences fortuites (JAMES BOWERS et OCHSNER 1960, BENTON et GERARD 1966).

Le thymus secrète la thymine (GOLDSTEIN et MACKAY 1969). Injectée à l'animal, cette substance entraine des modifications de la force musculaire comparables à celle observée au cours de la myasthénie, et des lésions histologiques musculaires similaires. La thymine produit donc un bloc neuro-musculaire, et parait secrétée en excès dans l'inflammation thymique auto-immune expérimentale. GOLDSTEIN et MACKAY 1969 postulent que la situation est identique au cours de la myasthénie. Le fait que l'inflammation du thymus observée au cours de la myasthénie soit en rapport avec une maladie auto-immune repose sur un certain nombre d'arguments.

La myasthénie est une maladie plus fréquente chez la femme, survenant le plus souvent entre 10 et 40 ans, évoluant de façon fluctuante, comme de nombreuses maladies auto-immunes.

51 % des myasthéniques ont des auto-anticorps qui réagissent en immuno-fluorescence avec la bande A des muscles squelettiques (DOWNE 1968). Si l'on fait réagir le sérum des malades avec des préparations de leur propre muscle, 9 patients sur 10 montrent une agglutination dont le degré tend à être proportionnel à la sévérité de la maladie (NAMBA et coll 1967). L'anticorps réagit aussi avec les cellules myoides du thymus (VAN DER GELD et coll 1964, FELTKAMP VROOM 1966, HENRY 1966, VAN DE VELDE 1966).

Dès 1960, SIMPSON souligne qu'il existe une coincidence significative entre la myasthénie et d'autres maladies d'étiologie auto-immune présumée. Ce sont essentiellement la maladie de BASEDOW, la thyroidite de HASHIMOTO l'hypothyroidie primitive (SIMPSON 1968) , mais également l'arthrite rhumatoide (SIMPSON 1960 WHITE et MARSHALL 1962, VAN DER GELD 1963), l'anémie pernicieuse (REAVES 1965, SIMPSON 1966, DURSTON 1963), le syndrome de SJOGREN (SIMPSON 1963), le lupus (WOLF et coll 1966, SIMPSON 1966) le vitiligo (BOUDIN et coll 1972, DURANCE 1971).

Un autre élément suggère d'ailleurs l'existence d'un lien entre la myasthénie et les maladies thyroidiennes auto-immunes, c'est la présence d'anticorps anti-thyroidiens chez 24 % des myasthéniques (VAN DER GELD 1963, DOWNES 1966, SIMPSON 1966, OOSTERHUIS 1967, VETTERS 1967). La fréquence des anticorps antithyroidiens est plus élevée de façon statistiquement significative chez les myasthéniques que chez des sujets témoins, même s'ils n'ont pas de maladie thyroidienne patente associée. (DOWNES 1966, VETTERS 1967, OSSERMAN 1967).

2) Les rapports myasthénie-dysthyroidie

Si l'association myasthénie-hyperthyroidie est connue de longue date, la fréquence égale de l'association myasthénie-hypothyroidie est une notion relativement récente (SIMPSON, WESTBERGER 1966, OSSERMAN 1967). L'hypothyroidie peut parfaitement être méconnue cliniquement (SAHAY et coll 1965). SIMPSON en 1968 étudie la fonction thyroidienne de 66 myasthéniques et dépiste 4 hypothyroidies infra-cliniques soit 6 %. De la même façon, bien que seuls quelques cas d'association myasthénie-thyroidite de HASHIMOTO aient été rapportés (BOSHES et MIER 1961, GREENBERG 1964, DALY et JACKSON 1964, SIMPSON 1964 1966, SINGER et SAHAY 1966, OSSERMAN, TSAIRIS et WEINER 1967, DURSTON 1969), SIMPSON retrouve 2 cas de thyroidite de HASHIMOTO patente sur 66 malades myasthéniques soit 3 %.

En l'absence de manifestations cliniques, la fréquence de signes histologiques de thyroidite de HASHIMOTO est plus grande chez des myasthéniques autopsiés que chez des témoins (RINGERTZ 1951, BECKER et coll 1964 WOLF et coll 1966). La positivité de la recherche d'anticorps antithyroidiens est également plus fréquente chez les myasthéniques que chez des témoins (OSSERMAN et coll 1967).

L'ensemble de ces données histologiques et immunologiques permet de penser que 16 % des myasthéniques ont une thyroidite même s'ils n'ont aucune manifestation clinique (RAMSAY 1974). Par contre, l'incidence du goitre non toxique ne serait pas plus grande chez les myasthéniques que dans la population générale (RAMSAY 1974).

3) Le rôle des facteurs héréditaires

3,8 % de 702 myasthéniques ont des antécédents familiaux de myasthénie. Le mode de transmission le plus vraisemblable est autosomal récessif

(NAMBA et coll 1971). Sur 204 basedowiens, 60 % ont des antécédents familiaux (BARTELS 1941). Là encore la transmission est autosomale récessive, avec une limitation relative au sexe féminin et une pénétrance de 70 à 80 %. Il est possible qu'un tel mode de transmission de ces deux maladies dont on admet le caractère auto-immun constitue le lien entre ces deux affections.

Dans la famille des patients souffrant de myasthénie et d'une maladie thyroidienne patente , la fréquence des deux maladies est remarquable. NAMBA et coll 1971 rapportent le cas suivant : une soeur développe une myasthénie alors qu'elle est hypothyroidienne à la suite d'une thyroidectomie subtotale. L'autre soeur devient myasthénique et hyperthyroidienne simultanément. Elles ont un frère hyperthyroidien. D'autres observations familiales illustrent ce fait (ROWLAND, ARANOW et HOEFER 1966, MACRAE 1954, GREENBERG 1964, SIMPSON 1968). OOSTERHUIS 1964 a retrouvé 10 cas de désordres thyroidiens en étudiant parents, enfants, frères et soeurs de 110 myasthéniques.

Il apparait donc clairement que la myasthénie ne provoque pas l'hyperthyroidie et vice versa, mais que ces deux maladies surviennent chez des sujets qui sont prédisposés aux deux. Nous avons vu que les myasthéniques étaient plus aptes à développer une thyréotoxicose que la population générale. L'inverse est également vrai. Les mêmes remarques s'appliquent à l'hypothyroidie et à la maladie de HASHIMOTO probablement.

Nous avons déjà vu le lien étroit qui existe entre ces différentes maladies auto-immunes. Il semble y avoir un fondement héréditaire à ce fait, bien que le type exact de la transmission génétique reste encore imprécis. SIMPSON a suggeré en 1960 qu'un gène puisse avoir une expression variable

produisant parfois une maladie thyroidienne, parfois une myasthénie parfois les deux. Il pourrait aussi agir sur les réponses immunologiques par l'intermédiaire du thymus.

4) Le mode d'action de l'hormone thyroidienne sur la myasthénie

A quel niveau agit l'hormone thyroidienne au cours de la myasthénie ? Comme nous l'avons vu précédemment, l'hyperthyroidie exerce généralement une influence néfaste sur la myasthénie (ENGEL 1961). NAMBA et GROB 1971 ont étudié l'évolution de 153 cas d'association myasthénie-hyperthyroidie rapportés dans la littérature. Le traitement efficace de la thyréotoxicose améliore la myasthénie dans 62 % des cas et l'aggrave au contraire dans 38 % des cas. Pour DRACHMAN 1962, l'hyperthyroidie et l'hypothyroidie aggravent la myasthénie. Quel est donc le mécanisme de cette aggravation généralement constatée ?

a) Une première hypothèse fait intervenir le thymus : Puisque la thyroxine provoque une hyperplasie thymique, on peut spéculer que chez le myasthénique, elle accroit la libération de thymine déjà excessive du fait de l'inflammation auto-immune du thymus (RAMSAY 1974).

b) L'hormone thyroidienne peut agir sur le fonctionnement de la plaque motrice. ZAIMIS et coll 1965 étudient la jonction neuro-musculaire d'animaux traités par la thyroxine. Ils observent une diminution de la vitesse de récupération du bloc neuro-musculaire induit par le décaméthonium, et un ralentissement de la vitesse de repolarisation. Ces auteurs concluent plus à un trouble fonctionnel de la fibre musculaire induit par la thyroxine qu'à une altération de la jonction neuro-musculaire. Cependant une facilitation anormale comparable à celle observée au cours du syndrome de LAMBERT-EATON a été notée par COERS 1966,

NORRIS 1966, DUC et coll 1971 chez les hyperthyroidiens. Elle témoi-gnerait d'un bloc par dépolarisation.

La diminution du rapport KI/KE observée au cours de l'hyperthyroidie pourrait modifier la sensibilité de la plaque motrice à l'acethycholine, et expliquer cette facilitation anormale (NORRIS 1966, DUC et coll 1971). Ainsi l'excès d'hormone thyroidienne pourrait alterer la transmission neuro-musculaire dans le même sens que la myasthénie.

Il faut d'ailleurs ajouter que des plaques motrices anormales ont été retrouvées chez des patients atteints de thyréotoxicose (DEVIC 1947, NOEL et coll 1953) HAVARD et coll 1963 les observent chez 77 % des thyréoto-xiques. Ces altérations structurales reversibles après traitement de la thyréotoxicose (DEVIC 1947) peuvent, on le conçoit aisement, accroitre le trouble de la transmission neuro-musculaire caractéristique de la myasthénie. D'autres mécanismes sont possibles : la thyréotoxicose s'accompagne nous l'avons vu d'un certain nombre de modifications élec-trolytiques. L'action de ces divers troubles sur la fonction neuro-mus-culaire est démontrée : facilitation de la dépolarisation par l'abais-sement du rapport KI/KE ou du taux de magnésium, et par l'élevation du taux de calcium. Il n'est donc pas impossible que l'hyperthyroidie ag-grave la myasthénie par le biais de telles modifications.

Enfin, MASSARI, GUARDAMAGNA et BERTOLINI 1958 notent une augmentation de la cholinestérase musculaire vraie chez les rats rendus hyperthyroi-diens. L'inverse est vrai au cours de l'hypothyroidie. Pour TABACHNICK et coll 1958, l'hyperthyroidie entraine une augmentation de la production d'acethylcholine.

L'hyperthyroidie altère-t-elle le fonctionnement de la plaque motrice ? Les derniers travaux expérimentaux de HOFMANN et DENYS 1972 sur la transmission neuro-musculaire "in vitro" de rats rendus hyperthyroidiens ne semblent pas confirmer cette hypothèse. Ouel est le mécanisme précis de cette altération si elle existe ? la diversité des hypothèses rend compte des incertitudes actuelles.

En conclusion, la maladie thyroidienne ne provoque pas la myasthénie, mais les deux maladies surviennent ensemble chez un même individu parce qu'il est génétiquement predisposé aux maladies auto-immunes. Chez la majorité des patients, le developpement de l'hyperthyroidie aggrave la myasthénie. Le mécanisme de cette aggravation reste hypothétique. Plusieurs approches sont possibles, mais il n'est pas impossible cependant qu'elle résulte de la simple adjonction de la myopathie thyréotoxique à la myasthénie.

LA PARALYSIE PERIODIQUE

THYREOTOXIQUE

La paralysie périodique thyréotoxique est rare. Très proche cliniquement de la paralysie périodique familiale, elle en diffère cependant par un certain nombre de caractères. Elle tire son individualité de son évolution directement liée à la thyréotoxicose car elle disparait lorsque la fonction thyroïdienne est redevenue normale. Elle doit donc être rattachée aux syndromes myo-hyperthyroïdiens. Cependant, la thyréotoxicose n'en est probablement pas entièrement responsable. L'hypothèse la plus vraisemblable est que l'hyperthyroidie extériorise un trouble latent.

I - Généralités

En 1902 ROSENFELD publie l'observation d'un basedowien de 19 ans chez lequel surviennent des crises de quadriplégie flasque totale qui régressent spontanément en quelques heures. En 1913 KITAMURA signale un cas analogue. SHINOSAKI en étudie 7 cas en 1926. Les premiers cas anglais sont décrits par DUNLAP et KEPLER en 1931, mais la majorité des publications ultérieures sont japonaises. Et c'est un caractère remarquable de cette affection que de s'observer très préférentiellement chez des sujets de race jaune, ce qui suggère le rôle de facteurs diététiques ou génétiques. En 1961, 90 % des 228 cas rapportés sont Japonais (ENGEL). Inversement, au Japon, la thyréotoxicose est fréquente chez les sujets atteints de paralysie périodique : en 1961, dans la série de ITAHARA (126 cas) 71 soit 56,3 % ont une thyrétoxicose associée.

Des cas semblables ont été rapportés en Corée (LEE et coll 1964, KIM et CHA 1965) chez des Chinois du nord et du sud vivant à Hong Kong (MAC FADZEAN et YEUNG 1967) chez des Japonais d'Hawaï (OKIHIRO et BEDDOW 1965). Le cas de GOULON et coll 1964 concernait un vietnamien transplanté en France.

Quelques cas ont été rapportés chez des blancs (CRANE 1960, ENGEL 1961, MOUREN 1962, RESNICK et Coll 1969, FELDMAN et GOLDBERG 1969) chez des noirs (JACKMAN et JONES 1964) chez des indiens d'Amérique (CONWAY et Coll 1974). Mais ces cas sont rares et cette prévalence de la paralysie périodique thyréotoxique chez les sujets de race jaune constitue un fait bien établi. Les études les plus documentées sont donc japonaises.

Ainsi OKINAKA et coll étudient en 1957 au Japon 6333 malades hyperthyroidiens et trouvent 8,2 % d'hommes et 0,4 % de femmes ayant une paralysie périodique associée. Pour SATOYOSHI et coll 1963, l'hyperthyroidie s'accompagne de paralysie périodique dans 8 % des cas (étude sur 432 hyperthyroidies). Enfin MAC FADZEAN et YEUNG (1967 à Hong Kong) étudient 1366 hyperthyroidiens et retrouvent 13 % de cas de paralysie périodique chez les hommes et 0,17 % chez les femmes. En Suède par contre HAMFELT et WETTERBERG 1964 ne retrouvent qu'un seul cas de paralysie périodique sur 1202 hyperthyroidiens.

La fréquence de la paralysie périodique chez les thyréotoxiques est donc beaucoup plus élevée chez les hommes que chez les femmes. (OKINAKA et coll 1957, ENGEL 1961, MAC FADZEAN et YEUNG 1967). Cette prédominance masculine est plus nette au cours de la paralysie périodique thyréotoxique que dans la paralysie périodique familiale (OKINAKA 1957). Contrairement à la paralysie périodique familiale, la paralysie périodique thyréotoxique survient par cas sporadiques. Néanmoins, dans un petit nombre de cas, il existe des antécédents familiaux : (2 % pour ENGEL 1961) BROWN 1960 décrit la survenue d'une paralysie périodique et d'une thyréotoxicose chez trois frères. MAC FADZEAN et YEUNG 1969 rapportent les cas de deux familles dans lesquelles certains membres des deux générations ont développé une thyréotoxicose et une paralysie

périodique.

Au cours de la paralysie périodique familiale, 60 % des patients ont leur première crise avant 16 ans (TALBOTT 1941) alors que seuls 8 % des thyréotoxiques commencent leurs crises avant 19 ans et que dans 84 % des cas, le début se situe entre 20 et 39 ans (ENGEL 1961). Dans les séries de OKIHIRO et BEDDOW et de MAC FADZEAN et YEUNG, le maximum de fréquence de la paralysie périodique thyréotoxique est compris entre 30 et 40 ans comme pour la thyréotoxicose non compliquée.

D'après la revue de la littérature effectuée par ENGEL en 1961, dans 82 % des cas, la thyréotoxicose précède ou survient en même temps que les premières crises. Pour MAC FADZEAN et YEUNG 1967, la thyréotoxicose apparait de 3 mois à 9 ans soit en moyenne 2,4 ans avant le début de la paralysie périodique dans 80 % des cas. Dans 20 % des cas, le début des deux affections est simultané. Dans les séries japonaises la répartition est la suivante :

	OKINAKA 1957	SATOYOSHI 1963
Précession de l'hyperthyroidie	43 %	54 %
Simultaneité	30 %	18 %
Précession de la paralysie périodique	17 %	10 %
Indeterminé	10 %	18 %

Il apparait donc que la paralysie périodique peut même précéder les signes endocriniens. Ainsi dans l'observation de MASSIN et coll 1972, la paralysie périodique révèle la thyréotoxicose. Cette notion justifie donc la recherche biologique d'une hyperthyroidie devant toute paralysie périodique d'allure sporadique comme le soulignaient déjà GOULON et coll

en 1964. Et ce d'autant qu'il n'existe pas de parallèlisme entre la paralysie périodique et l'intensité de la thyréotoxicose qui peut être très discrète cliniquement

II - Caractères cliniques

Alors que les crises de paralysie périodique familiale surviennent le plus souvent au reveil (MAC ARDLE 1969) les crises de paralysie périodique thyréotoxique surviennent le soir ou la nuit et rarement le matin (OKINAKA et coll 1957, SATOYOSHI et coll 1963, MAC FADZEAN et YEUNG 1967). La paralysie ne survient jamais durant l'exercice, mais au cours du repos qui lui succède (SATOYOSHI et coll 1963, MAC FADZEAN et YEUNG 1967). Ces derniers auteurs soulignent d'ailleurs que certains de leurs malades peuvent empêcher la survenue de leurs crises en maintenant une activité musculaire. Certains patients ressentent des douleurs, une raideur musculaires avant de devenir paralysés (MAC FADZEAN et YEUNG 1967, MASSIN et coll 1972).

La paralysie interesse habituellement les muscles proximaux des membres inférieurs d'abord. Elle s'étend ensuite aux membres supérieurs et au tronc mais respecte la musculature à innervation bulbaire. (SATOYOSHI et coll 1963 a, MAC FADZEAN et YEUNG 1967).

Généralement, les malades ressentent une fatiguabilité très marquée des muscles proximaux mais restent capables de remuer les doigts et les orteils. Durant la crise, l'intensité de l'atteinte musculaire est variable réalisant une très grande asthénie musculaire ou une franche paralysie. Les reflexes ostéo-tendineux sont diminués ou abolis lorsque la paralysie est nette. Le reflexe idio-musculaire est également absent. Dans certains cas, les paralysies sont asymétriques

et les muscles le plus paralysés sont ceux qui ont été le plus utilisés durant l'exercice musculaire précédant la crise (MAC FADZEAN et YEUNG 1967).

Lorsque la paralysie n'intéresse que les muscles de la ceinture pelvienne la crise ne dure que quelques heures mais s'il existe une quadriplégie la crise peut durer 48 heures, une semaine même pour un malade de SATOYOSHI et coll 1963a.

La fréquence des crises varie énormément d'un malade à l'autre : de 6 crises par semaine à 2 crises par an pour SATOYOSHI et coll 1963a. OKINAKA a étudié la fréquence des crises chez 110 Japonais en 1957 :

	Nombre de malades	%
Moins d'une crise par quinzaine	43	39 %
Une crise tous les un ou deux mois	21	19 %
Une crise tous les six mois ou un an	46	42 %

Les facteurs déclenchants des crises, mis à part l'exercice musculaire, sont bien connus : repas riches en hydrates de carbone, ingestion d'alcool (SATOYOSHI et coll 1963a, MAC FADZEAN et YEUNG 1967). Les Japonais et les Chinois ont une alimentation riche en hydrates de carbone sous forme de riz ; celle-ci augmente considérablement après le début de la thyréotoxicose du fait de la polyphagie caractéristique de la maladie (MAC FADZEAU et YEUNG 1967). Ces mêmes auteurs ont noté une augmentation de la fréquence des crises durant la saison chaude pendant laquelle la consommation de boissons sucrées glacées est forte

à Hong Kong. Enfin SATOYOSHI et KINOSHITA en 1970 ont remarqué que la fréquence de la paralysie périodique thyréotoxique a augmenté ces dernières années au Japon. Ils attribuent ce fait à l'amélioration des conditions économiques et partant nutritionnelles des Japonais.

Le patient de GOULON et Coll 1964 résume bien ces faits : ce Vietnamien transplanté en France faisait ses accès de paralysie périodique le lundi alors qu'il avait pratiqué du sport et dégusté sa cuisine nationale le dimanche.

La crise regresse généralement spontanément en quelques heures. Le temps de récupération est directement proportionnel à la durée et à la sévérité de la crise (MAC FADZEAN et YEUNG 1967).
La régression de la crise se fait en sens inverse de son extension.
La perfusion de sels potassiques l'accélère.

Les crises de paralysie périodique thyréotoxique ont pour autre particularité de pouvoir être provoquées. Outres les circonstances déclenchantes déjà citées, il existe plusieurs substances capables de provoquer des accès : ce sont pour OVERHOLT 1957 : la pilocarpine, la parathormone, l'acethylcholine, l'ACTH, l'insuline, l'adrénaline, la désoxycorticostérone. Ainsi en 1964, GOULON et coll déclenchent des crises chez leur malade en lui administrant une fois une certaine quantité d'hydrates de carbone per os, la deuxième fois une perfusion intra-veineuse de 40 mg d'ACTH. Mais l'administration couplée de glucose et d'insuline, méthode utilisée par SATOYOSHI et coll 1963a, parait être une des techniques les plus couramment employées pour déclencher les accès paralytiques. C'est celle qu'utilisent MAC FADZEAN et YEUNG 1967 pour provoquer des crises chez 18 de leurs 23 patients suspects de paralysie périodique (30 unités d'insuline avant les repas de midi et du soir comportant chacun 200 g d'hydrates de carbone). Les 5

malades qui n'ont pas fait de crise après ce régime, la font après administration préalable de 9α fluorohydrocortisone 0,6 mg/jour pendant 3 à 5 jours avant l'induction.

Inversement, l'administration de chlorure de potassium (12 g/jour) seul ou en association avec la spironolactone 200 mg/jour pendant 5 jours prévient chez quelques malades le déclenchement des crises par la méthode à l'insuline-glucose.

Enfin SATOYOSHI et coll 1963 ont déclenché un accès paralytique en donnant à un malade 200 mg d'acétagolamide /jour pendant deux jours. Ce diurétique entraine une augmentation significative de la kaliurie. Mais à l'opposé, pour GRIGGS, ENGEL et RESNICK 1968, l'acétagolamide supprime les crises de façon spéctaculaire et améliore l'asthénie intercritique chez 10 patients sur 12 atteints de paralysie périodique familiale. NORRIS, CLARK et BIGLIERI 1971 observent ce même effet préventif de l'acétagolamide chez un patient atteint de paralysie périodique thyréotoxique. Dans le travail de GRIGGS et coll, l'acétagolamide provoque une acidose métabolique moderée mais n'a pas d'effet net sur le sodium total ou le potassium total de l'organisme.

III - Nous en arrivons donc à étudier les modifications ioniques au cours de la paralysie périodique thyréotoxique

La diminution de la kaliémie est la modification biologique la plus nette observée au cours de la paralysie périodique thyréotoxique comme de la paralysie périodique familiale. Durant la phase paralytique maximale, SATOYOSHI 1963a trouve chez 6 patients une hypokaliémie moyenne de 2,77 meq/litre. Toutefois, MAC FADZEAN et YEUNG 1967 ont montré que la kaliémie peut tout en s'abaissant durant la crise, demeurer

dans les limites de la normale. La paralysie serait cependant pour ces auteurs plus sévère et plus étendue lorsque l'hypokaliémie est franche. Mais NORRIS, CLARK et BIGLIERI 1971 trouvent une faible corrélation entre le degré de paralysie et celui de l'hypokaliémie chez un de leurs malades. La crise s'amende ici sans que la kaliémie ne s'élève.

L'hypokaliémie est donc un trait biologique assez caractéristique, mais non obligatoire de la paralysie périodique thyréotoxique. Il faut en rapprocher la diminution du potassium échangeable observée au cours de l'hyperthyroidie (MUNRO et coll 1958, WAINE 1960, STAFFURTH 1965, JUNGERS et SAVOIE 1963, SHIZUME et coll 1966, CARLIER et coll 1969) qui ferait intervenir un phénomène de pseudo-déplétion du à la fonte musculaire et une dépletion vraie (CARLIER).

Entre les crises, l'équilibre hydro-électrolytique est normal à l'exception du sodium qui est légèrement diminué par rapport aux témoins (SATOYOSHI et coll 1963). Lorsqu'apparait la paralysie, l'élimination urinaire d'eau de sodium et de potassium diminue mais il n'y a pas de fuite urinaire du potassium entre les crises (MAC FADZEAN et YEUNG 1967). Le rôle étiologique de l'aldostérone avancé par CONN et FAJANS en 1957 peut sans doute être éliminé (NORRIS, PANNER et STORMONT 1968, NORRIS CLARK et BIGLIERI 1971). En effet l'excrétion urinaire de l'hormone est normale et il n'y a pas de modification du bilan sodé. SHIZUME et coll 1966 ont cependant trouvé une augmentation du sodium échangeable au cours de la paralysie périodique thyréotoxique.

En 1963, SATOYOSHI et coll mesurent les taux des électrolytes, de l'hématocrite, des protides, de l'eau extracellulaire chez 4 patients avant et après une crise de paralysie périodique thyréotoxique induite. La

modification initiale fondamentale correspond à une augmentation de l'eau extra-cellulaire avec dilution des autres éléments. Lorsque la paralysie apparait le processus inverse s'amorce pour aboutir à une hémoconcentration.

En 1966a SHIZUME et coll étudient de façon comparative des paralysies périodiques thyréotoxiques et des paralysies périodiques familiales. Ils retrouvent de façon constante une différence artério-veineuse positive pour le potassium dans les membres inférieurs chez les deux groupes de malades. En 1957 ZIERLER et ANDRES d'une part, GROB JOHNS et LILJESTRAND 1957 avaient effectué des travaux analogues. SHIZUME et coll démontrent ainsi l'existence d'une captation du potassium par les muscles squelettiques durant la crise spontanée ou induite de paralysie périodique. Lorsque la récupération se produit, ils observent à l'opposé un mouvement du potassium vers le sang veineux. Ainsi l'hypokaliémie sans augmentation de la kaliurie s'expliquerait par un transfert potassique du secteur extra-cellulaire vers le secteur intra-cellulaire, musculaire en l'occurence, pendant l'accès paralytique.

Le fait que les crises soient déclenchées par l'ingestion d'hydrates de carbone, et facilement induites par l'administration de glucose et d'insuline suggère que ce mouvement potassique est lié au métabolisme hydrocarboné du muscle (DANOWSKY et coll 1948).

Le potassium total, mesuré entre les crises est diminué chez les hyperthyroidiens, nous l'avons vu. Lorsque le potassium total est rapporté au poids maigre, sa diminution par rapport aux témoins n'est pas significative (SHIZUME et coll 1966b).

Il n'y a pas de différence statistique entre le potassium total échangeable par kg de poids maigre chez les patients atteints de paralysie périodique thyréotoxique/chez les thyréotoxiques simples (SHIZUME et coll 1966b). Chez les malades ayant une paralysie périodique familiale par contre, le potassium total échangeable, rapporté en poids total comme au poids maigre, est nettement diminué (SHIZUME et coll 1966b). Le sodium échangeable est normal au cours de la paralysie périodique familiale, mais augmenté de façon significative dans la paralysie périodique thyréotoxique (SHIZUME et coll 1966b). Ces auteurs postulent que le mécanisme le plus vraisemblable des deux types de paralysies hypokaliémiques est constitué par une altération transitoire de la perméabilité cellulaire au potassium et/ou au sodium. GREEN et MATTY ont d'ailleurs montré en 1962 que l'excès d'hormone thyroidienne pouvait augmenter la perméabilité membranaire à l'eau.

SATOYOSHI et coll 1963a ont étudié les biopsies musculaires de 6 thyréotoxiques entre les accès paralytiques et de 4 pendant les crises. L'eau intra-cellulaire et extra-cellulaire du muscle, normales entre les crises, ne se modifient pas de façon significative pendant. NORRIS CLARK et BIGLIERI 1971 ont cependant noté une augmentation légère mais significative du contenu en eau du muscle pendant une crise induite. Entre les crises, le potassium intra-cellulaire exprimé pour 100 mg de tissu solide est normal. Pendant les crises les valeurs diminuent mais de façon non significative (SATOYOSHI et coll 1963a). Par contre, la concentration en potassium exprimée par litre d'eau intra-cellulaire s'abaisse de facon statistiquement valable pendant la crise. Le taux de sodium intra-cellulaire est le double de la normale et se corrige pendant la crise.

En 1966 SHIZUME et SHISHIBA ont également étudié des biopsies musculaires. Le contenu potassique du muscle et les concentrations intra-musculaires de potassium sont modérement diminués chez les patients atteints de paralysie périodique familiale par rapport aux témoins. Le contenu intra-cellulaire en potassium est normal chez les thyréotoxiques sans paralysie (STAFFURTH et THOMPSON 1965) bien qu'il y ait une dépletion générale de l'organisme en potassium.

Toutefois SHIZUME et coll 1966 trouvent que le rapport entre les concentrations de potassium intra- et extra-cellulaire avant l'induction de la paralysie est plus élevé de façon significative chez les paralysies périodiques thyréotoxiques que chez les hyperthyroidiens sans paralysie périodique.

Lorsque la paralysie est induite, la concentration potassique extra-cellulaire diminue de façon plus marquée chez ceux dont les paralysies sont plus sévères mais la concentration intra-cellulaire du potassium se modifie peu. Il y a cependant une bonne corrélation entre l'augmentation du rapport K intra cellulaire/K extra-cellulaire et la gravité de la paralysie.

Récemment ISHIGAMI et coll 1971 ont étudié le magnésium au cours de la paralysie périodique. Outre la diminution constante de la kaliémie ils observent une augmentation de la magnésémie durant la crise. Plus marquées sont ces modifications et plus sévères sont les paralysies. Il faut rappeler ici que le magnésium entre en compétition sur les sites récepteurs musculaires avec le calcium qui joue un rôle important dans le déclenchement de la contraction musculaire induite par l'acéthylcholine (DEL CASTILLO et KATZ 1954 ab).

ENGEL et LAMBERT 1969 ont étudié l'effet de l'adjonction de calcium à des fibres musculaires prelevées chez des patients ayant une paralysie périodique familiale durant une crise. Le calcium adjoint directement dans l'espace myofilamentaire active le mécanisme contractile d'un muscle inexcitable électriquement. L'inexcitabilité serait donc d'origine membranaire. La dilatation du reticulum sarcoplasmique durant la crise indiquerait plus un trouble de la libération du calcium que de sa captation. Chez un malade atteint de paralysie périodique thyréotoxique, la captation du calcium par les fractions microsomales du muscle est normale (BRODY et DUDLEY 1969).

IV - Modifications biochimiques

Le phosphore anorganique , la créatine phosphate et l'adenosine triphosphate sont normaux entre les crises de paralysie périodique thyréotoxique. Un malade a été biopsié durant un épisode paralytique ; le taux de phosphore anorganique est normal mais les taux de créatine phosphate et d'ATP sont diminués de moitié par rapport aux valeurs intercritiques. Le taux sérique de l'aldolase, de la lactico-deshydrogenase sont normaux entre les crises alors que celui de la créatine phospho-kinase est élevé. Durant la crise le taux sérique des trois enzymes s'élève brutalement alors que leur taux intra-musculaire diminue de moitié environ (SATOYOSHI et coll 1963a).

Une intolérance au glucose a été observée chez trois patients atteints de paralysie périodique thyréotoxique (NORRIS, PANNER et STORMONT 1968 HOFMAN et SMITH 1970, NORRIS, CLARK et BIGLIERI 1971). De nombreux hyperthyroidiens présentent ce trouble mais NORRIS le retrouve au cours d'une paralysie périodique familiale (1962).

On a pu penser qu'il existait au cours de la paralysie périodique familiale, un blocage au stade de l'héxose phosphate du métabolisme hydrocarboné, une altération des échanges pyrurate et lactate et un déficit en co-carboxylase (MAC ARDLE 1956, SHY et coll 1961, SATOYOSHI SUZUKI et ABE 1963b). Mais ENGEL et coll 1967 ne retrouvent aucune anomalie de la synthèse du glycogène et n'objectivent aucune accumulation des produits intermédiaires de la glycolyse dans le muscle d'un patient prélevé pendant une crise. NORRIS et CLARK et BIGLIERI 1971 trouvent des quantités de glycogène analogues dans les fibres musculaires de leurs patients thyréotoxiques avant et pendant les épisodes paralytiques.

Enfin, TAKAGI et coll 1973 étudient un patient atteint de paralysie périodique thyréotoxique avant et après une crise induite. Des vacuoles sous-sarcolemmiques remplies d'un matériel PAS positif apparaissent pendant les crises. Les sacs terminaux du reticulum sarcoplasmique sont élargis et remplis d'un matériel granuleux. Biochimiquement, le contenu en glycogène augmente de 1,4 à 2,1 % durant l'épisode paralytique. Les enzymes du métabolisme du glycogène sont normaux mise à part la forme active de la phosphorylase qui augmente pendant la paralysie. Aucune anomalie de la glycolyse anaérobie n'a été observée.

La captation du calcium, l'activité de l'ATPase activée par le magnésium de l'adenyl-cyclase, de la DPNH-cytochome reductase et la production de la protéine de la membrane du reticulum sarcoplasmique isolée sont diminuées de moitié durant la crise.

V - L'électromyogramme

L'électromyogramme semble de peu d'interêt au cours de la paralysie périodique thyréotoxique (NORRIS 1966, BRODDY et DUDLEY 1969, NORRIS et coll 1971). Les signes électromyographiques sont ceux de la myopathie thyréotoxique et ne sont pas forcément en relation avec la paralysie périodique. Il existe toutefois une réduction significative de l'amplitude du potentiel d'action durant la crise qui elle pourrait être attribuée à la paralysie (RAMSAY 1965).

VI - L'électrocardiogramme

Il permet d'enregistrer des modifications durant les crises de paralysie périodique qu'elles soient spontanées ou provoquées (MAC FADZEAN et YEUNG 1967). Les tracés sont caractéristiques d'hypokaliémie et ce même chez des malades dont la kaliémie demeure normale durant les crises. Des extrasystoles auriculaires ou ventriculaires sont fréquemment observées. Une fibrillation auriculaire et une tachycardie supraventriculaire paroxystique sont survenues chacune une fois.

Tous ces troubles du rythme rétrocèdent après administration de sels de potassium par voie veineuse. Des troubles de la conduction transitoires peuvent survenir : allongement de l'espace PR dans 27 % des cas, bloc de branche droit (3 cas).

MAC FADZEN et YEUNG conseillent donc de pratiquer l'induction des paralysies sous-monitoring.

VIII - Données histologiques

1) En microscopie optique

Les biopsies musculaires effectuées chez des thyréotoxiques entre les

crises de paralysie périodique, sont normales ou ne montrent que des anomalies dégénératives mineures. (SATOYOSHI et coll 1963, JACKMAN et JONES 1964, ENGEL 1966b, NORRIS, PANNER et STORMONT 1968, NORRIS CLARK et BIGLIERI 1971). Celles prélevées durant des crises de paralysie induites ont montré parfois l'absence totale d'anomalies (ROBERTSON 1954, ENGEL 1966b) mais plus habituellement des altérations structurales distinctes. La plus fréquente est représentée par des vacuoles centrales ou sous-sarcolemmiques de 1 à 15 μ de diamètre (NORRIS PANNER et STORMONT 1968, BRODY et DUDLEY 1969, BERGMAN et coll 1970a, NORRIS, CLARK et BIGLIERI 1971). Ces vacuoles ne peuvent être différenciées de celles observées au cours de la paralysie périodique familiale (SHY et coll 1971).

BRODY et DUDLEY 1969 trouvent que de nombreuses fibres contiennent des dépôts sous-sarcolemmiques d'un matériel PAS-positif. Ces dépôts sont en forme de demi-lunes en section transversale et sont semblables à ceux décrits dans les maladies thyroidiennes et hypophysaires par ASBOE - HANSEN, IVERSEN et coll 1952, IVERSEN, ASBOE - HANSEN et CARLSEN 1953, KIRCHEINER 1962. En 1966, ENGEL a retrouvé des dépôts similaires chez deux patients atteints de myopathie thyréotoxique. Ces dépôts sont sensibles à l'action de la hyaluronidase et paraissent consister en du glycogène (BRODY et DUDLEY 1969).

BERGMAN et coll 1970 utilisent une nouvelle technique : sur des coupes très fines (1 μ) enrobées de plastiques, ils décrivent, toujours en microscopie optique, un certain nombre d'altérations non signalées jusqu'ici.. Mises à part les aires vacuolaires déjà mentionnées, de nombreuses fibres contiennent des aires hyalinisées parfois vacuolaires généralement centrales et représentées par la décomposition de

myofibrilles. Des dépôts centraux et sous-sarcolemmiques d'un matériel amorphe sont souvent retrouvés. De temps à autre, on observe des fibres complètement dégénérées remplies de vacuoles et de lysosomes. Un matériel amorphe appartenant à d'autres fibres peut empiéter sur le sarcolemme.

Dans de nombreuses fibres, les espaces inter-myofibrillaires sont élargis et remplis d'une substance PAS-positif probablement du glycogène, alors que les vacuoles centrales et sous-sarcolemmiques et les lésions amorphes sont PAS-négatif. Ainsi l'accumulation de glycogène dans le muscle de ce patient atteint de paralysie périodique thyréotoxique n'est pas évidente, mais la biopsie a été effectuée en phase intercritique.

2) En microscopie électronique

De nombreux travaux ont été consacrés ces dernières années à l'étude microscopique électronique de muscles thyréotoxiques avant et pendant des crises de paralysie induites. (ENGEL 1966b, NORRIS, PANNER et STORMONT 1968, BRODY et DUDLEY 1969, BERGMAN et coll 1970b, CHEAN et KAN 1971, NORRIS, CLARK et BIGLIERI 1971, TAKAGI et coll 1973).

Certaines de ces vacuoles déjà notées en microscopie optique s'étendent sur plusieurs sarcomères. Au fort grossissement les vacuoles les plus larges ne sont limitées par aucune autre membrane que celles des vacuoles plus petites qui les entourent (BERGMAN et coll 1970b). BRODY et DUDLEY ont précisé en 1969 que les demi-lunes sous sarcolemmiques observées en microscopie optique sont composées d'agrégats denses de glycogène et de mitochondries. CHEAH et KAN (1971) l'ont confirmé. Les espaces interfibrillaires contiennent également du

glycogène (CHEAH et KAN 1971, NORRIS CLARK et BIGLIERI 1971). Le taux de glycogène est le même que le muscle soit prélevé en phase paralytique ou non (NORRIS et coll 1971).

Durant la crise, les espaces interfibrillaires s'élargissent et les éléments du réticulum sarcoplasmique se dilatent (NORRIS, CLARK et BIGLIERI 1971). TAKAGI et coll 1973 observent les mêmes phénomènes, mais notent que la proportion de glycogène augmente de 1,4 % à 2,1 %. Quant aux dilatations du système sarcotubulaire notées par ENGEL 1966b, NORRIS, PANNER et STORMONT 1968, elles peuvent n'avoir aucun rapport avec la paralysie périodique puisqu'elles s'observent également au cours de la myopathie thyréotoxique (ENGEL 1966a). De la même façon, les modifications dégénératives (NORRIS, PANNER et STORMONT 1968, SCHUTTA et ARMITAGE 1969b, BERGMAN et coll 1970b) peuvent être attribuées aux effets généraux de la thyréotoxicose sur le muscle (NORRIS, CLARK et BIGLIERI 1971).

Le caractère histologique le plus constant est donc la vacuolisation. Présente entre les crises , elle augmente considérablement pendant. Le degré de vascualisation ne parait pas différer de celui observé dans la paralysie périodique familiale. (BERGMAN et coll 1970b).

IX - Evolution

Les crises de paralysie périodique thyréotoxique disparaissent lorsque la fonction thyroidienne est redevenue normale. En 1961, ENGEL effectue une revue de la littérature (159 cas) : la thyréotoxicose a été traitée chez 152 patients et améliorée chez 7 ; la paralysie périodique a complètement disparue chez 141 malades et s'est atténuée chez 10.

Dans une étude plus récente portant sur 25 cas, MAC FADZEAN et YEUNG 1967 concluent que les crises spontanées ne surviennent plus lorsque les patients sont redevenus euthyroidiens. Chez 9 malades qui avaient des crises fréquentes et sévères alors qu'ils étaient thyréotoxiques, les auteurs ne peuvent plus déclancher d'épisode paralytique par la méthode à l'insuline-glucose. LINDER 1955, OVERHOLT et coll 1957, GOULON et coll 1964 avaient déjà souligné qu'il était impossible d'induire des crises chez cesmalades lorsqueleurfonction thyroidienne était revenue à la normale.

6 patients de MAC FADZEAN et YEUNG rechutent à l'arrêt du traitement anti-thyroidien : ils refont spontanément des crises alors même que les signes de thyréotoxicose sont tout à fait moderés. DUNLAP et KEPLER 1961, OKIHIRO et BEDDOW 1965 avaient déjà noté cette relation entre la rechute de la thyréotoxicose et la réapparition des crises. Dans quelques cas exceptionnels, la paralysie périodique persiste en dépit d'un traitement apparemment efficace de la thyréotoxicose (DUNLAP et KEPLER 1931). L'évolution de la paralysie périodique thyréotoxique est donc bien particulière. Elle justifie son appartenance aux syndromes myo-hyperthyroidiens.

X - Mais quelle est la physiopathologie de la paralysie périodique thyréotoxique ?

Il existe incontestablement des ressemblances cliniques, biochimiques, histologiques entre la paralysie périodique thyréotoxique et la paralysie périodique familiale.

L'hypothèse de SHINOSAKI 1926 suivant laquelle la thyréotoxicose demasquerait une tendance latente à la paralysie périodique familiale est

donc extrêmement séduisante. Mais comment l'admettre après les travaux de WOLF 1943 et ENGEL 1961 ?

L'administration d'extrait thyroidien prévient les crises chez 7 patients atteints de paralysie périodique familiale (WOLF 1943). L'un d'entre eux développe même une thyréotoxicose factice par abus de cette médication. Les crises ne réapparaissent qu'à l'arrêt du traitement. ENGEL 1961 observe que l'hypermétabolisme induit par la triiodothyromine ou la TSH n'aggrave pas la maladie d'un sujet atteint de paralysie périodique familiale. Qui plus est l'arrêt de ces deux produits entraine une exacerbation de la maladie. Des troubles du métabolisme hydrocarboné, un déficit en thiamine ont été avancés par SATOYOSHI et coll 1963. L'efficacité du traitement par la thiamine est nette pour ces auteurs, mais MAC FADZEAN et YEUNG ne le confirment pas 1967.

La prédominance masculine de l'affection pourrait supposer un effet de la testostérone (ROBERTSON 1954) ou un facteur génétique lié au sexe. Le mécanisme physiopathologique du déclenchement des accès paralytiques demeure inconnu. Nous avons déjà vu qu'un certain nombre de facteurs favorisent la survenue des crises (exercice musculaire, ingestion d'hydrates de carbone) qu'ils peuvent être provoqués par l'administration d'insuline-glucose. Il existe d'incontestables modifications ioniques durant la crise, mais il parait toutefois vraisemblable que les altérations du mouvement potassique ne sont pas la cause de l'accès (RAMSAY 1974). La présence de vacuoles, de dilatation du réticulum sarcoplasmique, doivent faire évoquer une altération des échanges calciques (ENGEL et LAMBERT 1969). Mais le trouble siegerait plutôt au niveau de la membrane sarcolemmique que du réticulum sarcoplasmique lui-même (BRODY et DUDLEY 1969). KWOK SHING AU et ROSE TT YEUNG 1972

suggèrent de plus l'existence d'une anomalie de la pompe à calcium dans la paralysie périodique thyréotoxique. Toutefois, la thyréotoxicose ne joue qu'un rôle adjuvant car l'activité de la pompe à calcium est normale chez un patient simplement thyréotoxique.

L'ensemble de ces faits suggèrent l'éxistence d'un trouble de la perméabilité membranaire. En 1972 SHISHIBA et coll étudient le taux d'insuline immuno-reactive avant et pendant des crises spontanées de paralysie périodique. Ils démontrent ainsi que la secrétion d'insuline augmente avant une crise spontanée. La réponse insulinique, post-prandiale est également exagérée chez ces patients. Or OTSUKA et OTSUKI 1970 ont observé "in vitro" que le muscle de rat placé dans un milieu pauvre en potassium se paralyse quand il est perfusé par un liquide pratiquement dépourvu de potassium mais contenant de l'insuline. Ils postulent que le mécanisme de la paralysie périodique est une dépolarisation accélerée de la membrane musculaire due à une augmentation de la perméabilité au sodium et une diminution de la perméabilité au potassium déclenchée par l'insuline. Pour SHISHIBA et coll 1972, la paralysie périodique pourrait resulter de 2 anomalies : une réponse insulinique post prondiale exagerée, une réaction anormale de la perméabilité de la membrane musculaire à l'hypersecrétion insulinique.

Enfin, l'effet des β bloquants sur la paralysie périodique thyréotoxique mis en évidence par CONWAY, SEIBEL et EATON en 1974 ouvre de nouvelles perspectives physiopathologiques. En effet chez 2 de leurs patients l'administration de propranolol prévient les crises. Ceci suggère que l'état hyperadrenergique vraisemblable au cours de la thyréotoxicose intervient en partie dans la génèse de la paralysie périodique. Le fait que le propranolol prévient les crises indique que les β-récepteurs

jouent un rôle dans la paralysie périodique thyréotoxique.

Les fibres musculaires squelettiques sont dotées de récepteurs adrenergiques qui répondent aux catecholamines (BOWMAN et RAPER 1967) Il semble que ce soit des récepteurs β.

L'effet bénéfique du propranolol contraste avec celui de la reserpine qui agit sur certaines manifestations de la thyréotoxicose mais ne supprime pas les accès paralytiques (RESNIK 1969). La réserpine parait modifier l'activité sympathique en diminuant les catecholamines endogènes Le propranolol agirait lui sur la target -cell en bloquant la transmission adrenergique.

Ceci suggère donc que la prévention des paralysies par le propranolol résulte de son effet au niveau des β récepteurs du muscle. Pour CONWAI et SIEBEL 1974 des études ultérieures sont nécessaires pour confirmer l'efficacité des β bloquants sur la paralysie périodique, rattacher et préciser les rapports physiologiques entre β récepteurs et métabolisme du potassium et du calcium.

OBSERVATIONS

a - Observation n°1

Madame DIM.... agée de 74 ans est hospitalisé le 16 octobre 1971 dans le Service du Professeur GILBERT-DREYFUS pour surveillance après traitement par le radio-iode administré le 15. Elle n'a pas d'antécédent pathologique particulier mis à part un traumatisme psycho-affectif en 1966. Deux de ses nièces ont un goitre et une exophtalmie.

Les premiers troubles apparaissent en 1968 : crise de tachycardie et amaigrissement relatif. En 1969 elle se plaint de lombalgies et fait une poussée d'insuffisance cardiaque regressive sous traitement.

En 1970, une nouvelle poussée d'insuffisance cardiaque survient, plus rebelle à la thérapeutique. Elle est toujours lombalgique.

En mars 1971 apparaissent tremblement, exophtalmie, thermophobie, polydypsie, diarrhée, asthénie, amaigrissement malgré la polyphagie, mais la malade ne consulte pas.

Durant l'été 1971, madame DIM.... se fracture le col huméral droit à la suite d'un traumatisme mineur. Elle a du mal à marcher, fait une crise de tachycardie, reçoit de l'amiodarone en raison de douleurs angineuses. Le traitement est vite interrompu car mal toléré.

En septembre 1971, madame DIM.... se plaint toujours de lombalgies, de tachycardie (140) de thermophobie. Son asthénie est si intense qu'elle ne vit plus qu'assise ou couchée. Un iode protidique pratiqué en ville est à 108 pour 100 ml.

Le 1er octobre 1971, la survenue d'absences de courte durée motive l'hospitalisation en clinique.

Le 14 octobre, les signes cliniques sont au complet : l'asthénie confine à l'apathie. Le syndrome oculaire net associe : protrusion, retraction palpébrale , asynergie oculo-palpébrale , oedème de la paupière supérieure, légère parésie des droits externes. Le corps thyroide est modestement hypertrophié, non soufflant. Le pouls est à 100/mm, la main chaude. Il existe un tremblement net et l'asthénie musculaire est intense. Enfin, la malade pèse 34 kg, alors que son poids oscille normalement entre 45 et 50 kg pour 1m45.

Le diagnostic de maladie de BASEDOW porté cliniquement est confirmé biologiquement. Le cholestérol total est à 1,30 g/l, le reflexogramme à 220 msec. La scintigraphie thyroidienne est homogène. Les chiffres de fixation sont les suivants : 48 % à la 3ème heure, 42 % à la 6ème heure et 37 % à la 24ème heure. Ils sont faussés par l'amiodarone qui laisse une surcharge iodée. Le T3 test est à 0,72 dans la zone d'hyperthyroidie. Le T4 à 17,7 µg/%ml (normale 5 à 13 mg/%ml). Elle reçoit une dose de radio-iode le 15 octobre 1971 et entre dans le Service du Professeur Gilbert DREYFUS le 16.

Cliniquement à l'entrée, il s'agit d'une malade amaigrie (34 kg) dont la thyroide est petite et ferme . Le coeur est en arythmie complète à 100. La protrusion oculaire est chiffrée à 18 mm à droite et 19 mm à gauche. La malade est dans un état de confusion et de torpeur dont on peut la tirer par des stimulations répétées. La force musculaire est globalement diminuée, les reflexes ostéo-tendineux sont normaux les cutanés

plantaires en flexion. Il n'existe pas d'atteinte des paires craniennes.

Biologiquement, l'équilibre hydro-électrolytique est normal, le cholestérol à 1,46 g/l le 18 octobre soit 3 jours après le traitement par l'iode radioactif. L'iodémie totale est à 17% l'iodémie hormonale à 12,8% l'iodurie élevée à 556% /24h. (surcharge iodée). Le dosage des enzymes musculaires est normal. Le tracé électroencéphalographique est globalement perturbé, pointu, compatible avec la présence de troubles métaboliques. La calcémie est normale.

Le 18 octobre 1971, soit 3 jours après l'administration du radio-iode on débute un traitement par le carbimazole 10 comprimés soit 50 mg, et le propranolol 1 comprimé 1/2 soit 60 mg par sonde gastrique. Dès le lendemain, l'état de conscience parait meilleur.

Le 22 octobre, soit 4 jours après le début du traitement par le carbimazole, l'amélioration est spectaculaire, les signes d'encéphalo-myopathie ont disparu. L'iode total est à 11% l'iode hormonal à 6% .

Le 28 octobre, madame DIM.... reçoit toujours 50 mg de carbimazole. L'amélioration clinique se poursuit. L'électromyogramme n'objective aucun signe d'atteinte myogène.

Le 17 novembre, madame DIM.... a repris 4 kg. Elle n'est plus thermophobe, son transit est normal, son coeur est régulier à 76/mn (le rythme est redevenu sinusal depuis 15 jours). Le signe du tabouret qui ne pouvait pas même être recherché au début a pratiquement disparu. Seul persiste un tremblement de la main gauche antérieur à la maladie. Sur le plan oculaire, on ne note ni oedème ni retraction, la protrusion persiste à 22 mm à droite et à gauche.

Biologiquement, le cholestérol est à 2,64 g/l, le reflexogramme à 300 msec. l'iodémie totale à 4,7% l'iodémie hormonale est inférieure à 0,8% . Le T3 test est à 0,72, l'iodurie à 130% /24h. Les anomalies électroencéphalographiques lentes ont complètement disparu. La recherche d'anticorps antithyroidiens est négative.

Madame DIM.... ne prend plus que 6 comprimés de carbimazole/jour le 29 novembre, 3 comprimés/jour le 3 décembre. Elle quitte le service et sera suivie en consultation.

En janvier 1972, elle est cliniquement euthyroidienne. On diminue donc la dose de carbimazole à 2 comprimés/24 heures.

En février 1972, l'état clinique est satisfaisant, le poids stable. L'iode total est à 3,3% l'iode hormonal à 0,8% le T3 test à 0,79. On interrompt donc le traitement par les antithyroidiens de synthèse.

Mais elle est réhospitalisée dans le Service du Professeur GILBERT DREYFUS le 25 mars 1972 à l'occasion de violentes douleurs dorsales entrainant une impotence quasi-totale. Depuis la dernière consultation sont apparues des douleurs vertébrales dorso-lombaires intenses irradiant en ceinture. La marche d'abord douloureuse est devenue impossible. Par ailleurs, d'après l'entourage de la malade, l'asthénie, la nervosité seraient réapparues, et madame DIM.... aurait fait 2 crises de tachycardie à 140.

Cliniquement, la main est chaude, le pouls à 92 régulier. Il existe un

léger tremblement, une diminution de la force musculaire. Les reflexes ostéo-tendineux sont normaux, les cutanés plantaires en flexion. La paupière est oedématisée. La protrusion est chiffrée à 20 mm à droite et 21 mm à gauche.

Biologiquement, le bilan électrolytique est normal; le cholestérol à 1,84, le T3 test à 1,29, l'iode total à 10,2δ, l'iode hormonal à 8δ confirment la rechute.

Sur le plan osseux, il existe radiologiquement une ostéoporose diffuse très marquée. Des tassements des 12ème vertèbre dorsale et 2ème vertèbre lombaire expliquent les douleurs.

Le bilan phospho-calcique donne les chiffres suivants : Ca s 93 mg/l, 101 mg/l ; Ca u 68 mg/24 h., 61 mg/24 h. ; Ph s 43 mg/l, 39 mg/l : Ph u 0,75 g/24 h., 0,65 g/24 h. ; phosphatases alcalines 7,2 UPNP. La clearance des phosphates est à 40 ml/mn.

La fonction biopsie de la crête iliaque montre un os porotique, des corticales très étroites, des trabécules grêles et fragiles montrent dans les régions anciennes une involution ostéocytaire extreme et une image d'os quasi-nécrobiotique. Mais la région sous-périostée est le siège d'une discrête reviviscence et d'un certain degré de résorption des bords haversiens ce qui aboutit à des images de remaniement discret.

Le 31 mars 1972, on réentreprend un traitement par le carbimazole 12 comprimés/jour, auquel on associe antalgiques, calcithérapie, vitaminothérapie D et anabolisants.

Vingt jours plus tard, la myopathie regresse. La malade peut se lever, le rythme cardiaque est à 80, mais les douleurs rachidiennes persistent. Le T3 test est à 0,78, l'iodémie totale à 3,9δ l'iodémie hormonale à 2δ . On diminue la dose de carbimazole à 8 comprimés/jour.

Le 10 mai 1972, le poids est à 42 kg, le rythme cardiaque à 76/mn. La malade paraît euthyroidienne. Le T3 test est à 0,62, l'iodémie totale à 2,2δ l'iodémie hormonale à 0,8δ . Le traitement antithyroidien est interrompu.

Le 25 mai, madame DIM..... reçoit une dose thérapeutique de radio-iode qui n'est suivie d'aucune aggravation de l'état clinique ni d'aucune élevation de l'iodurie et de la thyroxinémie. Trois semaines plus tard la malade quitte le service.

Depuis, madame DIM.... est régulièrement suivie en consultation. Elle est euthyroidienne cliniquement et biologiquement, et ne se plaint plus que de rares douleurs.

Résumé :
Femme de 74 ans, présentant une maladie de BASEDOW. Installation progressive de 1968 à 1971. Traitement par l'iode radioactif en octobre 1971 suivi dès le lendemain d'un tableau d'encéphalomyopathie thyréotoxique. Un traitement par le carbimazole entraine une rapide amélioration clinique et biologique. Le traitement par les antithyroidiens de synthèse est interrompu en février 1972. Rechute en mars 1972 dominée par un tableau d'ostéose thyréotoxique. Reprise du traitement par le carbimazole jusqu'à l'euthyroidie. Une nouvelle dose thérapeutique de radio-iode est alors administrée en mai 1972. Depuis la fonction thyroidienne est restée

normale et les douleurs osseuses ont disparu.

II - Observation n°2

Madame C.... 68 ans est hospitalisée le 7 octobre 1971 dans le service du Professeur GILBERT DREYFUS pour bilan d'un nodule thyroidien avec altération de l'état général. Aucun antécédent personnel ou familial notable n'est retrouvé chez cette malade.

En 1963, elle constate l'apparition d'une grosseur de la région cervicale basse droite n'entrainant aucune gêne fonctionnelle.

En juin 1971, la survenue de malaises et de palpitations motive une consultation cardiologique. La constatation d'une tachycardie sinusale permanente et d'un nodule thyroidien droit qui aurait récemment augmenté de volume font conseiller un bilan endocrinien ..... que la malade n'effectue pas.

En aout 1971, l'état général s'altère : madame C.... a perdu 8 kg depuis 3 mois. Elle se plaint d'une asthénie importante, de palpitations, d'une polydypsie moderée, d'une polyphagie, d'une termophobie légère. Le transit intestinal reste normal. Le caractère reste inchangé.

Cliniquement, dans le service, il s'agit d'une malade maigre (40 kg) tremblante dont la main est chaude et moite. Il existe une tachycardie sinusale permanente à 105, une hyperreflectivité ostéo-tendineuse. Il n'y a pas de signe du tabouret mais l'amyotrophie est nette. Sur le plan oculaire, on note une petite exophtalmie bilatérale avec retraction palpébrale, signe discret de De GRAEF, sans atteinte oculo-motrice. La thyroide est globalement hypertrophiée, avec présence d'un nodule régulier de la grosseur d'une noix, polaire inférieur droit.

Le 6 octobre 1971, le diagnostic de maladie de BASEDOW est porté : la scintigraphie est homogène, le nodule est isofixant ; la fixation à 75 % à la 24ème heure ; le T3 test est à 1,60 ; l'iodémie totale à 20γ ; l'iodémie hormonale à 15,2γ.

Le 18 octobre, elle reçoit une dose thérapeutique de radio-iode de 7 500 rads.

Le 25 octobre, soit une semaine plus tard, madame C.... reste chaude et moite. Surtout l'état psychique s'aggrave : la malade est confuse et désorientée. Le signe du tabouret est très important. L'iode total est à 11,8γ l'iode hormonal à 9,2γ. Dès le lendemain, on commence un traitement par le carbimazole (8 comprimés par jour soit 40 mg).

Le 30 octobre, la malade est toujours confuse et désorientée, mais des phases d'adynamie alternent avec des phases d'agitation pendant lesquelles elle pleure et délire. L'asthénie musculaire est intense.

Le 1er novembre, on majore les doses de carbimazole (12 comprimés par jour).

Le 3 novembre, madame C.... est dans un état pseudo-démentiel. La chaleur cutanée est normale. Le pouls est à 88/mn sous propranolol (1/2 comprimé x 4/24 heures), le poids à 38 kg. Sur le plan neurologique, il n'y a pas de déficit moteur, pas d'atteinte des paires craniennes. La déglutition

est normale. Mais on note la présence d'un signe de Babinski bilatéral. Le bilan électrolytique, la glycémie, la calcémie sont alors normaux. L'iode total est à 11,2 ℅, l'iode hormonal à 8,4 ℅. Un traitement sédatif (largactil dogmatil) est entrepris.

Le 7 novembre, l'état de conscience est normal, mais madame C... reste asthénique. On diminue les doses de carbimazole. (10 comprimés).

Le 16 novembre, madame C... a repris du poids (40 kg), l'état psychique est parfait. L'iode total est à 8,7 ℅, l'iode hormonal à 6,8 ℅, le T3 test à 1,07. Le traitement par le carbimazole est poursuivi à doses dégressives jusqu'en décembre où il est interrompu. La malade est alors euthyroidienne. Elle n'a pas été revue depuis.

Résumé
Femme de 68 ans, hospitalisée en octobre 1971 pour bilan d'un goitre connu depuis 1963 associé à une altération de l'état général datant d'aout 1971. L'ensemble des explorations isotopiques fait porter le diagnostic de thyréotoxicose basedowienne. La malade est traitée par le radio-iode le 18 octobre 1971. Une semaine plus tard apparait un tableau d'encéphalo-myopathie thyréotoxique. Un traitement par le carbimazole entraine une rapide amélioration de l'état clinique. Le traitement antithyroidien est interrompu une fois l'euthyroidie obtenue en décembre 1971. La malade n'a pas été revue depuis.

III - Observation n°3

Monsieur De R.... agé de 33 ans est hospitalisé dans le Service du Professeur GILBERT DREYFUS le 30 janvier 1973 adressé par le service du Professeur GOULON (Hôpital de Garches). La mère du malade a été traitée par le radio-iode pour une maladie de BASEDOW.

En octobre 1970, monsieur De R.... présente : sueurs, polydypsie, amaigrissement de 10 kg, tremblement, tachycardie à 120. Le diagnostic d'hyperthyroidie est porté et monsieur De R.... est traité par le propylthiouracile à doses dégressives 8 comprimés par jour, puis 4 comprimés par jour jusqu'à la fin du mois de décembre 1970.

Ultérieurement, monsieur De R.... ne suit plus qu'un traitement intermittent par périodes de 15 jours par le propylthiouracile en fonction des variations de son pouls.

En janvier 1972, monsieur De R.... note que son cou augmente de volume.

En mars 1972, apparait une gêne motrice : après une station assise de 1 à 2 heures, le malade doit s'aider de ses deux mains pour se lever de son fauteuil.

En avril 1972, les troubles moteurs s'aggravent. Après un long trajet en voiture, monsieur De R... ne peut se relever sans appui et chute après quelques pas.

Le 11 avril 1972, il ne peut décoller les jambes du plan du lit. Il est alors hospitalisé à Garches. Le testing musculaire pratiqué alors donne les résultats suivants : fléchisseurs du cou 4, deltoide, petit rond, sous

épineux 4, psoas fessiers adducteurs quadriceps biceps triceps 4, perroniers latéraux 4. On note par ailleurs un pouls supérieur à 100/mn, un tremblement fin, une hypersudation avec polydypsie, un goitre diffus non pulsatile, non soufflant. Le reflexogramme est à 2lo msec. La cartographie thyroidienne montre une hypertrophie diffuse avec fixation homogène. L'iode total est à 9,6δ, la thyroxinémie à 16,3δ. Les anticorps antithyroidiens sont positifs au 1/1250 en hémaglutination passive. L'électromyogramme pratiqué le 15 mai 1972 alors que tous les signes cliniques ont disparu ne montre que de très discrètes altérations de type myogène notamment une polyphasicité. Le malade est traité par le carbimazole 8 comprimés/jour et le propranolol 3 comprimés/jour, et quitte l'hôpital de Garches le 3 juin sous traitement.

Fin juin 1972, monsieur De R.... ne prend plus que 6 comprimés de carbimazole par jour.

En aout 1972, le malade a repris 10 kg. Le reflexogramme est normal.

En janvier 1973, alors que monsieur de R.... prenait toujours 5 comprimés de carbimazole par jour, le traitement est interrompu. L'augmentation de volume du goitre, le reflexogramme à 400 msec. font craindre l'hypothyroidie.

Le malade est hospitalisé dans le service le 30 janvier 1973. Les résultats du T3 test 0,91 et de l'iodémie hormonale témoignent effectivement de l'hypothyroidie thérapeutique. Un nouveau bilan musculaire (clinique, électromyogramme, enzymes, biopsie musculaire) s'avère parfaitement normal.

Le 8 février 1973, monsieur De R... reçoit une dose thérapeutique d'iode radioactif 16 millicuries, soit 15 000 rads afin de controler définitivement l'hyperthyroidie.

En mai 1973, il est euthyroidien cliniquement et biologiquement : iode total 5,26δ iode hormonal 3,2δ.

En septembre 1973, monsieur De R.... présente quelques signes de thyréotoxicose discrète. Le T3 test est à 1,14, l'iode hormonal à 6,8δ, l'ITL à 7,4 confirment l'impression clinique. Mais la T3 dosée par méthode radioimmunologique est basse 70 nanogrammes (normale 100 ± 15/100ml). On décide donc de temporiser.

Mai 1974, monsieur De R... est euthyroidien sur le versant hyperthyroidien. Il doit être suivi régulièrement. Il est possible qu'un nouveau traitement par le radio-iode soit nécessaire pour le stabiliser définitivement.

Mars 1975, monsieur De R.... est guéri sans que l'on ait eu besoin de recourir à une nouvelle dose d'iode radioactif.

Résumé
Homme de 33 ans, hyperthyroidie traitée par le propylthiouracile d'octobre à décembre 1970. Syndrome myopathique aigu en mars-avril 1972. Institution d'un traitement par le carbimazole. Disparition rapide des signes moteurs. Hypothyroidie thérapeutique débutante en janvier 1973, ce qui motive l'arrêt du traitement antithyroidien. En février 1973, le bilan musculaire est parfaitement normal ; le malade reçoit une dose thérapeutique d'iode 131. Il est euthyroidien en mai 1973. La fonction thyroidienne est stable en mars 1975

IV - Observation n°4

Monsieur D.... agé de 42 ans est hospitalisé dans le service du Professeur Gilbert DREYFUS le 29 mai 1972 pour le bilan endocrinien d'une myopathie. L'interrogatoire ne retrouve aucun antécédent particulier.

Depuis le mois de janvier 1970, monsieur D.... se plaint d'être nerveux insomniaque. Sont apparus à la même époque : tremblement, hypersudation, polydypsie, amaigrissement malgré un appétit conservé.

En juillet 1970 apparait une asthénie musculaire qui entraine une gêne à la montée des escaliers, une impossibilité de se relever lorsqu'il s'accroupit. Il a perdu 7 kg.

En février 1972, il est hospitalisé en neurologie. Il existe un déficit musculaire proximal avec amyotrophie. L'électromyogramme confirme l'atteinte myogène. Le malade est adressé dans le service en mai. Il existe en effet des signes très discrèts de thyréotoxicose : la main est un peu chaude, le pouls est à 96/mn. Monsieur D.... a perdu 6 kg en 2 ans malgré un appetit normal. Il signale une polydypsie. Il n'y a pas de signes oculaires. Le corps thyroide n'est pas palpable. Le cholestérol total à 1,56 g/l ; l'iode total à 12 γ, l'iode hormonal à 8,4 γ, le T3 test à 1,6, confirment l'hyperthyroidie. Mais l'existence d'une fixation nulle à la 24ème heure avec scintigraphie blanche suggèrent deux diagnostics :
1) celui de thyréotocixose par surcharge iodée, mais l'iodurie est modérée 218 γ et aucune prise de médication iodée n'est retrouvée malgré un interrogatoire soigneux.
2) celui de thyréotoxicose factice.

Par ailleurs, la recherche d'anticorps anti-thyroidiens est négative, la fonction surrénalienne normale. L'évolution durant l'hospitalisation est remarquable : tous les signes cliniques disparaissent peu à peu ; l'électromyogramme, les enzymes musculaires, la biopsie musculaire sont normaux.

Le 9 juin 1972, l'iode total est à 5,6 γ, l'iode hormonal à 5γ le T3 test à 0,94, l'iodurie à 120γ/24 heures. La fixation très basse à 5 % à la 24ème heure. Le test à la TSH est positif : la fixation atteint 48 % à la 24ème heure. Le diagnostic retenu est celui de thyréotoxicose factice. Le malade a été perdu de vue depuis.

Résumé
Homme de 42 ans hospitalisé pour une myopathie évoluant dans un contexte thyréotoxique très discrèt cliniquement mais confirmé biologiquement. L'existence concomittante d'une fixation nulle alors qu'il n'existe aucun argument en faveur d'une thyréotoxicose par surcharge iodée, fait porter le diagnostic de thyréotoxicose factice. L'évolution sans traitement confirme le diagnostic.

V - Observation n°5

Madame P.....Camille 54 ans n'a pas d'antécédent notable.

En aout 1973, elle consulte en stomatologie pour une très vaste ulcération buccale d'allure néoplasique. Un prélèvement est effectué sous anesthésie générale. L'examen histologique permet d'affirmer qu'il s'agissait en réa-

lité d'une simple aphtose. Mais la survenue d'une detresse respiratoire post-opératoire motive le transfert de la malade en réanimation où elle reste intubée 15 jours. Le mécanisme de cet accident reste hypothétique : curarisation prolongée ? embolie pulmonaire encore que la scintigraphie pulmonaire soit normale ? décompensation ventilatoire chez une malade obèse ? inhalation méconnue ? A aucun moment le diagnostic d'insuffisance respiratoire d'origine musculaire n'a été évoqué.

En janvier 1974, elle est réhospitalisée en réanimation à l'occasion d'un nouvel épisode d'insuffisance respiratoire aigue. Il existe une sténose trachéale liée à l'intubation prolongée. La constatation d'un déficit musculaire de topographie proximale conduit la malade en neurologie une fois les problèmes respiratoires résolus.

L'existence de douleurs musculaires associées au syndrome déficitaire proximal évoque d'abord le diagnostic de polymyosite. Mais les enzymes musculaires sont normaux. Surtout il existe des signes d'hyperthyroidie : nervosité, exophtalmie, tachycardie à 130, hyperthermie, hyperreflexivité ostéo-tendineuse, tremblement, polydypsie, accélération du transit intestinal, augmentation de volume du corps thyroide.

Le cholestérol est à 1g90. Le reflexogramme est à 220 msec. Surtout la captation du radio-iode est à 51 % à la 24ème heure. Le T3 test à 1,33, l'iode total à 27γ, l'iode hormonal à 10,8γ ce qui confirme le diagnostic de maladie de BASEDOW.

Le test à la prostigmine est nettement positif et l'on porte donc le diagnostic de myasthénie associée à la maladie de BASEDOW.

La biopsie musculaire ne montre que des signes non spécifiques. L'électromyogramme confirme l'existence d'une atteinte myogène des 4 membres mais il n'existe pas de bloc neuro-musculaire. La médiastinographie gazeuse montre un reliquat thymique de volume normal.

Madame P.... est alors traitée par le radio-iode 7 500 rads le 19 janvier 1974. Elle prend 3 comprimés de mestinon et 3 comprimés de prostigmine par 24 heures.

Lorsqu'elle est revue au mois de juillet 1974, elle est hypothyroidienne comme en témoignent la prise de poids de 14 kg en 4 mois, la sécheresse de la peau et des phanères , la bouffissure du visage et des extrémités, le pouls à 60, le transit ralenti.

Par contre, il n'existe plus aucun signe musculaire déficitaire : le signe du tabouret est négatif. Le reflexogramme est à 423 msec. L'hypothyroidie est confirmée par le dosage de la T4 à 1,0, le T3 test à 0,81.

Une hormonothérapie substitutivée par 5 gouttes de thyroxine/24 heures est entreprise. L'évolution régressive du syndrome musculaire après guérison de la thyréotixicose permet de porter le diagnostic à postériori de myopathie thyréotoxique sensible à la prostigmine. Néanmoins le traitement anticholnestérasique sera poursuivi jusqu'en septembre 1974.

A cette date, il est interrompu sans incident. Sur le plan hormonal, madame P.... est plutôt hyperthyroidienne (T3 test 1,14 iode hormonal 8,4, index de thyroxine libre 9,5) ce qui conduit à réduire la posologie de l'hormonothérapie substitutive (4 gouttes de thyroxine).

Sur le plan respiratoire, la malade se plaint d'une dyspnée d'effort et de decubitus, de crises asthmatiformes nocturnes. Les épreuves fonctionnelles respiratoires objectivent une insuffisance ventilatoire avec réduction volumétrique de 40 % et syndrome obstructif net. Le test à l'acethylcholine est très nettement positif. L'aleudrine ne supprime pas le trouble obstructif.

En novembre 1974, madame P.... est cliniquement euthyroidienne avec 3 gouttes de thyroxine. On découvre que la malade prenait du propranolol (1/4 x 2 par 24 heures) depuis 3 mois ce qui explique certainement en partie la symptomatologie respiratoire. Les signes musculaires ont totalement regressé.

Résumé
Femme de 54 ans, ayant présenté deux épisodes d'insuffisance respiratoire aigue, le premier au décours d'une anesthénie générale,chez laquelle on découvre à l'occasion d'un syndrome musculaire déficitaire proximal, une maladie de BASEDOW. La sensibilité à la prostigmine de la symptomatologie musculaire font d'abord porter le diagnostic de myasthénie associée à la maladie de BASEDOW. Mais la disparition du déficit musculaire après traitement de la thyréotoxicose par le radio-iode permet de porter à posteriori le diagnostic de myopathie chronique thyréotoxique sensible à la prostigmine. La malade est devenue hypothyroidienne à la suite du traitement par l'iode radioactif, puis euthyroidienne grâce au traitement substitutif. Le mécanisme des deux épisodes d'insuffisance respiratoire aigue d'aout 1973 et janvier 1974 fait intervenir probablement l'insuffisance respiratoire chronique de cette malade obèse mais également le syndrome myopathique.

VI - Observation n°6

Madame Le G... 48 ans est hospitalisée dans le service du Professeur GILBERT DREYFUS le 1er mars 1972 pour myopathie thyréotoxique. Il faut retenir un rhumatisme articulaire aigu et une fièvre thyroide dans ses antécédents.

En 1962, madame Le G.... se plaint d'une diplopie dans le regard latéral droit, d'un ptosis surtout gauche, de vertiges.

En 1967, elle devient tachycarde, s'essouffle facilement et maigrit.

En 1968, l'asthénie motive l'interruption de travail.

En 1969, alors que les troubles oculaires et les vertiges persistent, des paresthésies distales, une maladresse des gestes font leur apparition.

En mars 1970, madame Le G.... est hospitalisée à Coutances où l'on porte le diagnostic de sclérose en plaques.

Juin 1971, l'amaigrissement se majore. Madame Le G... ressent de la difficulté à mastiquer à avaler. L'aggravation progressive de ces troubles entraine l'hospitalisation en neurologie à Paris en Janvier 1972.

Il existe alors une diminution globale de la force musculaire avec hypotonie, un ptosis bilatéral plus marqué à gauche, une déviation de la langue vers la gauche. L'absence de signes cerebelleux et pyramidaux, le caractère

normal du liquide céphalo-rachidien font mettre en doute le diagnostic de sclérose multiloculaire. Le ptosis, la fatigabilité à l'effort, évoquent plutôt la myasthénie. Mais l'électromyogramme témoigne d'un processus musculaire diffus à prédominance proximale ; il n'y a aucun signe de bloc neuro-musculaire et la biopsie musculaire est normale.

Devant l'amaigrissement, le pouls à 120, la main chaude et moite, la diarrhée, la soif, le tremblement associés au syndrome musculaire, on porte le diagnostic de myopathie thyréotoxique.

Le reflexogramme à 215 msec., l'iode total à 42,6 γ, le T3 test à 1,37, la T4 à 15,5 la fixation à 74 % à la 24ème heure confirment la thyréotoxicose basedowienne avec surcharge iodée associée. L'enquête immunologique est alors négative : seuls les anticorps anti-nucléaires sont positifs au 1/5ème.

Le 11 février 1972, début du traitement par le carbimazole 12 comprimés par jour.

Fin février l'apparition de troubles de la déglutition avec fausses-routes font transferer la malade dans le Service du Professeur GILBERT DREYFUS.

Madame Le G... pèse 43 kg pour 1m55. Son asthénie est intense avec fatigabilité à l'effort nette. Il existe une diminution de la force musculaire, une amyotrophie, une hypotonie généralisées. Les reflexes ostéotendineux sont vifs, les cutanés plantaires en flexion, les sensibilités superficielle et profonde normales. On note encore : un ptosis droit intermittent, une atteinte du carrefour (dont témoignent la voix nasonnée, assourdie, le reflux des liquides par le nez, les fausses-routes) une déviation de la langue vers la gauche. Tous ces signes s'exagèrent au cours de l'examen. Par ailleurs, la peau est chaude, le pouls à 92/mn. L'iode total est alors à 18,2 γ, l'iode hormonal à 9,2 γ, le T3 test à 0,99 , la T4 à 6 γ l'iodurie à 364 γ/24 heures.

Les enzymes CPK et LDH sont normales mais l'aldolase est augmentée à 8,6 (normale = 3 m unités/ml). Une sonde gastrique est mise en place. La posologie du carbimazole est majorée à 20 comprimés/24 heures. Le propranolol lui est associé.

Le 3 Mars 1972, l'amélioration de l'état musculaire permet de diminuer le traitement par le carbimazole à 12 comprimés/jour.

Le 6 mars, la malade se lève, la sonde gastrique peut être otée.

Le 7 mars, survient une fracture de la cheville droite. Les radios osseuses montrent une importante ostéoporose. Le bilan phospho-calcique est normal.

Durant tout le mois de mars l'état de madame Le G.... reste préoccupant. L'euthyroidie ne peut être obtenue malgré la réaugmentation de la posologie du carbimazole à 20 comprimés/jour. L'iode total est à 11,1 γ, l'iode hormonal à 7,2 γ. L'asthénie reste importante, la marche difficile. La réapparition de l'atteinte du carrefour conduit à remettre en place une sonde gastrique.

Le 28 mars, il existe un déficit global des quatre membres et de la face avec atteinte du carrefour. Le test à la prostigmine est positif. La malade fait de nombreux malaises ; la ventilation reste correcte ; il

n'y a aucun signe d'hypoxie. Madame Le G.... est cependant transferée en réanimation. L'atteinte musculaire évoque une myasthénie car elle touche principalement les muscles de la face, du carrefour, de la nuque ; car le test au tensilon est positif et le traitement par la mytélase 6 comprimés/jour efficace.

L'électromyogramme est en faveur d'un processus musculaire diffus. Il n'y a toujours pas de signes de bloc neuro-musculaire. La biopsie musculaire ne montre aucune anomalie significative. La scintigraphie à la sélénométhionine n'objective pas de thymome.

L'enquête immunologique itérative montre que : les anticorps anti-hématies, anti-leucocytes anti-plaquettes anti-thyroide anti-muscle strié sont négatifs en avril, alors que les anticorps anti-estomac, antinucléaire anti-muscle lisse anti-thymus sont positifs.

En mai 1972, les anticorps anti-thymus, anti-muscle strié, anti-muscle lisse sont négatifs mais les anticorps anti-nucléaire et anti-thyroidien sont positifs.

Tous ces éléments permettent de penser que madame Le G.... est myasthénique sans pouvoir cependant l'affirmer. Sur le plan thyroidien, le traitement par le carbimazole (12 comprimés/jour) est maintenu. La thyroxinémie est à 11,4δ en avril à 8,4δ en mai.

En juin 1972, lorsque madame Le G.... revient de réanimation dans le Service, elle a repris une marche hésitante mais en progrès constants. Le déficit musculaire des membres est encore net mais a bien regressé. Les troubles de la déglutition ont disparu. On note une parésie du droit interne, du petit oblique, du releveur de la paupière supérieure gauches.

Sur le plan endocrinien, la main reste moite, la malade nerveuse mais le pouls est à 72 et la reprise de poids bien nette (+ 5 kg). L'iode total est à 28,8δ, l'iode hormonale à 5,6δ, le T3 test à 0,77, la thyroxinémie à 5,7. Le dosage des anticorps anti-thyréoglobulines est positif au 1/25ème.

Madame Le G.... quitte le service le 29 juin 1972 sous traitement (12 comprimés de carbimazole, 4 comprimés de mytélase et belladone).

En juillet 1972, madame Le G.... reste asthénique, thermophobe. Elle se plaint de diarrhée, de palpitations. L'atteinte des muscles procimaux des membres, des muscles de la face, de la langue persiste. Le traitement par le carbimazole est diminué à 8 comprimés . La malade continue de prendre mytélase et belladone.

En octobre 1972, madame Le G.... est euthyroidienne ce que confirment le T3 test à 0,74, l'iode hormonal à 3,9. L'atteinte musculaire s'améliore, mais persiste. Traitement identique mais on diminue le carbimazole à 6 comprimés.

En décembre 1972, la situation est identique : la non-disparition des manifestations musculaires malgré l'euthyroidie clinique et biologique est un argument en faveur du diagnostic de myasthénie associée à une maladie de BASEDOW et contre celui de myopathie thyréotoxique. Un nouveau bilan immunologique donne les résultats suivants : les anticorps anti-estomac, mitochondries, muscles lisses, thymus sont négatifs ; les anticorps anti-thyroidien, anti-muscle strié, anti-DNA sont positifs. La

malade poursuit le même traitement.

De février 1973 à février 1974, la situation demeure inchangée. Malgré l'euthyroïdie clinique et biologique on voit persister les troubles musculaires et le traitement demeure identique.

En février 1974, madame Le G.... est réhospitalisée à l'occasion d'une hématurie totale et indolore. Il s'agit en fait du 2ème épisode hématurique, le 1er datait de 1971. L'urographie intra-veineuse est normale. L'hématurie pourrait être en rapport avec une glomérulonéphrite auto-immune. L'état musculaire est stationnaire,sur le plan thyroidien, madame Le G... reste à la limite de l'hyperthyroidie malgré 4 comprimés de carbimazole.

De mars 1974 à mars 1975, la situation reste inchangée.

Résumé
Début des troubles en 1962 par un ptosis et une diplopie. Le diagnostic de sclérose en plaque est porté en 1970, récusé en 1972. Découverte d'une maladie de BASEDOW en 1972. Le syndrome musculaire associé évoque le diagnostic de myasthénie mais celui de myopathie thyréotoxique parait plus probable. Le traitement de l'hyperthyroidie par les antithyroidiens de synthèse entraine l'aggravation de la symptomatologie musculaire avec atteinte du carrefour. La malade est hospitalisée en réanimation. Le diagnostic de myasthénie parait probable mais ne peut être affirmé. En octobre 1972 la malade est euthyroidienne mais les signes musculaires ne s'amendent pas. Deux ans plus tard la situation est identique. La malade est toujours sous traitement antithyroidien et anti-cholinestérasique. En février 1974 survient un épisode hématurique qui pourrait être rattaché à une glomérulonéphrite auto-immune. De mars 1974 à mars 1975 l'atteinte musculaire persiste, le diagnostic de myasthénie associée à une maladie de BASEDOW parait de plus en plus probable. La malade n'est euthyroidienne qu'au prix d'un traitement anti-thyroidien poursuivi depuis 3 ans. L'administration de radio-iode est sans cesse remise en question en raison du danger que constituerait le moindre déséquilibre thérapeutique.

VII - Observation n°7 *

Monsieur G.... agé de 48 ans originaire de Roumanie n'a pas d'antécédent particulier. Une maladie de BASEDOW est découverte en 1970. Il est alors traité par de petites doses de carbimazole (4 comprimés /jour au maximum) et du lugol . Ce dernier est arrêté au bout de 6 mois tandis que le carbimazole est poursuivi jusqu'en novembre 1973. Mais l'euthyroidie n'est pas obtenue.

Le 14 novembre 1973, monsieur G... consulte son ophtalmologiste en raison d'une exophtalmie résiduelle importante. Le traitement alors prescrit comporte synacthène ordinaire 3 injections intra-musculaires de 25 mg pendant 3 jours, puis du synacthène retard 2 injections intra-musculaires de 1 mg pendant les 2 jours suivants. Il prend parallèlement 2 comprimés de DIAMOX SOIT 500 mg/jour pendant 1 semaine et du ionescorte contenant du potassium et du calcium.

Le 20 novembre, il ressent de la difficulté à marcher. Après le repas de midi, il se trouve dans l'impossibilité de se lever de sa chaise. Dans la

nuit, il se reveille et ne parvient pas à se lever de son lit. Il est alors conduit d'urgence à l'hôpital où l'on constate une diminution de la force musculaire des deux membres inférieurs sans paralysie vraie. Les reflexes ostéo-tendineux sont présents. Monsieur G.... ne reçoit pas de traitement particulier.

Le lendemain matin on constate une quadriplégie flasque avec diminution des reflexes ostéo-tendineux sans troubles sensitifs, sans troubles sphinctériens associés. Il existe de plus une tachycardie à 120/mn avec de nombreuses extrasystoles.

Biologiquement, la kaliémie est à 1,1 meq/l. Le malade est alors transferé en réanimation. L'examen objective alors : une paralysie des fléchisseurs de la tête alors que les mouvements d'extension et de latéralité du cou sont conservés. Aux membres supérieurs, existe une paralysie totale des abducteurs et des adducteurs du bras, des fléchisseurs et des extenseurs de l'avant-bras. Les mouvements des mains et des doigts restent possibles. Les reflexes ostéo-tendineux sont abolis. Aux membres inférieurs, la flexion et l'extension de la cuisse sont nulles. Celles de la jambe diminuées, celles du pied également. Les reflexes ostéo-tendineux sont présents mais faibles. Il n'existe ni paralysie faciale, ni paralysie oculo-motrice, ni trouble de la déglutition. La conscience est normale. Il n'y a aucun trouble sensitif

Après recharge potassique 12 g de chlorure de potassium en 6 à 7 heures, on observe une récupération spectaculaire des bras puis des jambes tandis que la kaliémie s'élève : 3 meq/l.

Dès le 22, l'examen neurologique est parfaitement normal. La kaliémie est à 4,1 meq/l et se maintient les jours suivants avec 2 comprimés de kaléorid/24 heures.

Les sueurs, la tachycardie à 120, la fièvre à 38° que n'explique aucune cause infectieuse, témoignent de l'évolutivité de la thyréotoxicose que confirment les tests isotopiques. Iode total 8,8 γ/100 ml (normale 4 à 7) T3 test 1,41 (normale 0,8 à 1,2), T4 17,4 γ/100 ml (normale 6 à 11). L'exophtalmie est toujours nette à 28 mm. Monsieur G. prend donc 3 comprimés de carbimazole/jour au lieu de 2.

Une étude du pool potassique est alors effectuée car le diagnostic de paralysie périodique thyréotoxique est suspecté : l'eau totale est de 40,5 l elle représente 56 % du poids corporel ce qui est faible (normale 70 %). La mesure de l'espace extra-cellulaire par l'espace sulfate montre qu'il est égal à 18,6 % du poids corporel c'est à dire sensiblement normal (normale pour l'homme 21 %). La diminution du volume intra-cellulaire est donc importante. Le sodium échangeable est un peu augmenté 50,8 meq/kg (normale chez l'homme 42 + 3 meq/kg). Le potassium échangeable est normal puisque égal à 42,3 meq/kg (normale : 44 $\pm$ 5 meq/kg)

Peut-on porter le diagnostic de paralysie périodique thyréotoxique ? S'agit-il d'une simple paralysie hypokaliémique d'origine iatrogène ?

Résumé
Homme de 48 ans atteint de maladie de BASEDOW depuis 1970. L'euthyroidie n'est pas obtenue malgré une thérapeutique par le carbimazole à petites doses pendant 3 ans. A la suite d'un traitement par le synacthène et le diamox motivé par une exophtalmie résiduelle, survenue d'un épisode de

quadriplégie flasque avec hypokaliémie regressant rapidement après recharge potassique. L'étude du potassium échangeable à distance de l'accès paralytique est normale.

* Nous remercions le Docteur FERRAND chef de clinique dans le Service de Monsieur le Docteur CHOUBRAC (Laennec) le Docteur CAUBARRERE chef de clinique dans le Service du Professeur BROUET (Laennec) le Docteur CHANARD Chef de clinique dans le Service du Professeur FUNCK-BRENTANO (Necker) d'avoir eu l'amabilité de nous communiquer cette observation.

COMMENTAIRES

L'analyse de chacune de ces sept observations nous a permis de retrouver et de confirmer un certain nombre de données de la littérature.

Les observations n°1 et n°2 correspondent toutes deux à des tableaux de myopathies aigues thyréotoxiques survenues dans les suites immédiates de l'administration de radio-iode.

Dans les deux cas, il s'agissait de femmes d'un certain âge (respectivement 68 et 74 ans). Si MILLIKAN et HAINES 1953, RAMSAY 1964 soulignent la prédominance masculine de la myopathie thyréotoxique, l'âge de nos deux malades est tout à fait conforme aux données de la littérature (BATHURST 1895, PIPBERGER 1955, HED 1958, SATOYOSHI 1963, RAMSAY 1964).

Chez notre première patiente, nous avons retrouvé des antécédents familiaux d'hyperthyroidie. Dans les deux cas, nos malades souffraient de thyréotoxicoses graves dont la durée d'évolution était de 3 ans dans l'observation n°1, au moins 6 mois dans l'observation n°2. La thyréotoxicose avait évolué sous une forme cardiaque "masquée" pendant deux ans dans le 1er cas, 3 mois dans le second. L'aggravation est survenue 24 heures après l'administration de radio-iode pour notre première malade, une semaine après pour la deuxième. Dans les deux cas les patientes n'avaient pas reçu de traitement par les antithyroidiens de synthèse auparavent.

De nombreux auteurs ont souligné qu'il était possible de constater une aggravation du syndrome myopathique accompagné ou non de crise thyréotoxique après administration de radio-iode. Ces faits justifient pour

MACKIN et CANARY 1974 un traitement par les antithyroidiens de synthèse préalable.

Le tableau réalisé était dans nos deux cas celui d'une myopathie associée à des troubles de la conscience (WALDENSTROEM, LOGOTHETIS-WARNER). Le syndrome musculaire était prédominant dans la première observation caractérisé par un état d'asthénie musculaire intense : la malade était quasiment grabataire (VILDE) ; l'atrophie musculaire était très moderée (LAMBERG, CHAPMAN, KROTOWSKY, WALDSTEIN). L'examen neurologique était normal ; les troubles de la conscience associés réalisaient ici une simple torpeur avec état confusionnel.

Chez notre deuxième patiente, les troubles psychiques dominaient la scène réalisant un état pseudo-démentiel avec confusion, délire .... Les signes musculaires étaient par contre discrets : l'asthénie, la positivité du signe du tabouret témoignaient de la myopathie thyréotoxique, mais aucun déficit moteur n'était constaté. Durant l'évolution de notre deuxième observation, un signe de Babinski bilatéral a été mis en évidence. Un certain nombre d'auteurs ont fait état de pareilles constatations (SATTLER, MUSSIO FOURNIER, MUXI MASOLETTI, CATHELINEAU, GLUCKMAN, HERNE...)
L'électro-encéphalogramme est globalement perturbé, ralenti et pointu, compatible avec des troubles métaboliques dans le premier cas. Il correspond aux données électro-encéphalographiques habituelles (KOLLMANSBERGER) La regression de ces troubles a pu être observée. Notre deuxième malade n'avait pas été étudiée sur le plan électro-encéphalographique. Dans nos deux cas, l'électromyogramme n'était pas significatif.

Chez nos deux patientes, l'amélioration clinique après institution du

traitement par le carbimazole a été précoce (4 jours). On peut invoquer le rôle du propranolol prescrit en association dans les deux cas, dont l'effet bénéfique sur les syndromes myopathiques aigus est souligné par KAMMER et HAMILTON 1974, MACKIN et CANARY 1974. Mais les doses de propranolol utilisées chez nos deux malades étaient faibles.

Le carbimazole possederait-il l'effet périphérique qu'a le propylthiouracile ? (OPPENHEIMER, SCHWARTZ, SURKS 1972, ABUID LARSEN 1973, SABERI, STERLING et UTIGER 1975). Cette hypothèse pourrait expliquer l'amélioration précoce de nos malades. Mais le dosage de la triiodothyromine n'a pas été effectué. Des études ultérieures permettront de confirmer ou d'infirmer cette action périphérique du carbimazole.

A notre connaissance l'euthyroidie s'est maintenue après traitement par les antithyroidiens de synthèse chez notre deuxième malade. Chez la première par contre, est survenue une rechute marquée par une atteinte myopathique moderée mais surtout un tableau d'ostéose hyperthyroidienne caractéristique. En effet les différents éléments du tableau osseux de notre malade (antécédents de lombalgies dès 1969, fracture de membre en 1971, tassements vertébraux en 1972, ostéoporose radiologique très marquée, bilan phospho-calcique normal, remaniements osseux histologiques évolution regressive après traitement de l'hyperthyroidie) sont tout à fait conformes aux données de la littérature (RYCKWAERT 1968).

Notre 6ème observation comportait également des manifestations d'ostéose thyréotoxique (fracture de membre, ostéoporose radiologique très nette, bilan phospho-calcique normal).

Enfin, chez notre seconde malade, l'administration d'iode radioactif après traitement préalable par le carbimazole n'a été suivie d'aucune aggravation clinique ni d'aucune élevation de la thyroxinémie.

Notre troisième observation concerne un homme de 33 ans dont la mère est basedowienne. L'hyperthyroidie évolue depuis deux ans. Le syndrome myopathique revêt ici l'aspect d'une asthénie musculaire intense des 4 membres sans atrophie. (LAMBERG, CHAPMAN, KROTOWSKY, WALDSTEIN). Il ne s'accompagne d'aucune modification de l'état de conscience. L'électromyogramme pratiqué un mois après l'épisode aigu montre une polyphasicité. Cette anomalie est fréquemment observée au cours de la myopathie thyréotoxique. (PIPBERGER 1955, HED 1958, HAVARD 1963, SATOYOSHI 1963, RAMSAY 1965, LUDIN 1969, VILPULLA BUCHTAL 1970).

8 mois plus tard, lorsque le malade est redevenu euthyroidien, l'électromyogramme est normal. Cette évolution électromyographique est en parfait accord avec les constatations de HAVARD 1963, DEVIC 1964, RAMSAY 1965.

L'administration de radio-iode après traitement préalable par les antithyroidiens de synthèse, n'a été suivie d'aucune aggravation. Cette observation a le mérite de souligner que la myopathie aigue ne s'accompagne pas forcément de troubles de la conscience. L'"encéphalo-myopathie" décrite par WALDENSTROEM n'est donc qu'un aspect possible mais non obligatoire de la myopathie aigue thyréotoxique.

L'observation n°4 concerne également un homme de 42 ans. Il s'agit encore d'un syndrome myopathique au cours d'une thyréotoxicose, mais cette fois la thyréotoxicose est factice comme en témoignent la fixation du radio-iode nulle à la 24ème heure et l'absence d'éléments en faveur

d'une thyréotoxicose par surcharge iodée. Le syndrome musculaire de même que l'hyperthyroidie regressent spontanément sans traitement.

Cette observation doit être rapprochée des autres cas de thyréotoxicoses factices rapportés dans la littérature (GOLDFINGER 1946, ATKINSON 1954, AITKEN 1962). Ces syndromes myopathiques observés au cours de thyréotoxicoses factices ou de thyréotoxicoses par surcharge iodée (CAMUS et coll 1973) établissent sans discussion possible le rôle de l'hyperthyroxinémie dans le mécanisme de la myopathie thyréotoxique.

Les observations n°5 et n°6 concernent deux femmes de 54 et 48 ans respectivement. Elles illustrent à merveille la difficulté du diagnostic entre myopathie thyréotoxique et myasthénie associée à la maladie de BASEDOW, dans certains cas.

De nombreux auteurs ont déjà souligné ce problème. En effet les tableaux cliniques réalisés peuvent être voisins (RAMSAY 1974), le test à la prostigmine peut être positif au cours de myopathies thyréotoxiques chroniques ou aigues (MAC EACHERN, SANDERSON, et ADEY, MELVILLE, PETIT, DUTAILLIS, HARTEMANN).

Les manifestations musculaires ont conduit au diagnostic de thyréotoxicose chez nos deux malades. Dans l'observation n°5 le diagnostic de myasthénie associée à la maladie de BASEDOW est d'abord porté car le test à la prostigmine est positif. Dans l'observation n°6 c'est au contraire celui de myopathie thyréotoxique qui est d'abord retenu. Dans les deux cas :

- le test à la prostigmine est positif ;
- l'électromyogramme montre des signes d'atteinte myogène sans bloc

d'une thyréotoxicose par surcharge iodée. [illegible] une myasthénie
même que l'hyperthyroïdie représentent soudainement sans traitement.

Cette observation doit être rapprochée des autres cas de thyréotoxicose
factices rapportés dans la littérature (GOLDFINGER 1966, ROSEN et
ALPERN 1962). Ces syndromes myopathiques observés au cours de thyréo-
xicoses factices ou de thyréotoxicose par surcharge [illegible]
1973) établissent sans discussion possible le rôle de l'hyperthyroï-
dans le mécanisme de la myopathie thyréotoxique.

Les observations n°5 et n°6 concernent deux femmes de 54 et [illegible]
pectivement. Elles illustrent à merveille la difficulté du [illegible]
entre myopathie thyréotoxique et myasthénie associée à [illegible]
de RAMSAY, dans certains cas.

De nombreux auteurs ont déjà souligné ce problème. En effet les [illegible]
cliniques réalisés peuvent être voisins (RAMSAY 1974), le test à la
tigmine peut être positif au cours de myopathies thyréotoxi-
ques ou atiques (MAC EACHERN, SANDERSON, et ADEV. MEL[illegible]
[illegible], MACFARLANE)

[illegible] musculaires sont conduit au diagnostic de thyréo-
xicose [illegible] nos deux malades. Dans l'observation n°5 le c[illegible]

neuro-musculaire ;

- la biopsie musculaire n'apporte pas d'élément significatif.

Dans la 6ème observation, l'enquête immunologique est positive ; une glomérulonéphrite auto-immune associée possible. Ces éléments constituent un argument en faveur du diagnostic de myasthénie associée à la maladie de BASEDOW (SIMPSON 1960).

Ces deux malades ont posé de difficiles problèmes diagnostiques. Le diagnostic de polymyosite a été d'abord évoqué dans l'observation n°5 en raison des douleurs associées mais la myopathie thyréotoxique peut dans certains cas être douloureuse (THOMOPOULOS). Chez notre 6ème malade, le diagnostic de sclérose multiloculaire a d'abord été porté.

Nos deux malades ont posé de gros problèmes de réanimation au cours de leur évolution. Dans l'observation n°5 le mécanisme des accidents respiratoires aigus antérieurs au diagnostic de thyréotoxicose fait probablement intervenir en partie une insuffisance respiratoire d'origine musculaire telle que GAAN en a décrit. Chez notre 6ème malade l'atteinte du carrefour est tout à fait comparable à celle de la malade de SIGUIER et coll qui était une myopathie aigue thyréotoxique.

L'administration de radio-iode n'a pas été suivie d'aggravation de la simptomatologie musculaire dans l'observation n°5. Elle a été évitée chez notre 6ème malade.

Le retour à l'euthyroidie a entrainé la disparition des signes musculaires de notre 5ème patiente confirmant le diagnostic de myopathie thyréotoxique. Chez la 6ème, la persistance de troubles musculaires nécessitant un trai-

tement anticholinestérasique un an après la guérison de la thyréotoxicose permet de porter le diagnostic de myasthénie associée à une maladie de BASEDOW.

Enfin, la 6ème observation constitue donc un cas d'association myasthénie-hyperthyroidie où la myasthénie précède la thyréotoxicose (ptosis en 1962 soit 10 ans avant la découverte de l'hyperthyroidie).

Le traitement antithyroidien a entrainé l'aggravation de la symptomatologie musculaire. Ceci est tout à fait conforme aux données de la littérature (MORIN et DAMASIO 1954). Il existait en effet un antagoniste évolutif comme il est de règle lorsque la myasthénie précède la thyréotoxicose. La précession de la myasthénie est moins fréquente que celle de l'hyperthyroidie (MILLIKAN et HAINES, OSSERMAN, ENGEL, ROWLAND KISSEL). L'intervalle qui sépare dans notre cas les deux affections est long, mais COHEN et KING, ZONDECK, KOWALLIS, THORN, MORIN ont signalé cette éventualité.

Le diagnostic a été fourni en définitive par l'évolution des signes musculaires une fois l'euthyroidie obtenue et stabilisée.

Notre 7ème observation concerne enfin un homme de 48 ans de race blanche originaire de Roumanie, hyperthyroidien depuis 3 ans chez lequel est survenue une paralysie hypokaliémique au décours d'un traitement par le synacthéne et l'acétazolamide.

L'allure évolutive (mode de début tableau clinique évolution sous traitement) de l'épisode paralytique de notre patient est tout à fait superposable à celle des paralysies périodiques thyréotoxiques (SATOYOSHI 1963

MAC FADZEAN et YEUNG 1967). La seule anomalie de l'étude des compartiments hydriques, du sodium et du potassium échangeables effectuée chez notre malade était une légère augmentation du sodium échangeable, comme l'a signalé SHIZUME et coll.

Le diagnostic entre paralysie périodique thyréotoxique et paralysie hypokaliémique d'origine iatrogène ne peut être fait. Cette observation nous parait cependant digne d'être rapportée car GOULON et coll ont déclenché des accès de paralysie périodique en perfusant de l'ACTH à leur malade.

D'autre part, SATOYOSHI et coll ont provoqué des crises en administrant de l'acétagolamide à un malade, alors que pour GRIGGS, ENGEL et RESNICK 1968, NORRIS, CLARK et BIGLIERI 1971 l'acétagolamide aurait au contraire un effet préventif !

Un certain nombre de points ressortent de notre analyse et méritent d'être soulignés de par leur intérêt pratique.

1) La myopathie thyréotoxique est liée à l'hyperthyroxinémie.

2) L'atteinte encéphalique n'est pas obligatoire au cours des tableaux aigus et ne constitue donc qu'une association pathologique.

3) Des signes neurologiques centraux ou périphériques, des manifestations osseuses peuvent s'associer à la myopathie thyréotoxique.

4) Il existe des myopathies thyréotoxiques aigues ou chroniques sensibles à la prostigmine ce qui rend le diagnostic entre ces formes et la myas-

thénie associée à la maladie de BASEDOW quasiment impossible sans un certain recul évolutif. La disparition des signes musculaires après guérison de la thyréotoxicose permet de porter le diagnostic de myopathie. Leur persistance au contraire, assure le diagnostic de myasthénie.

5) L'administration de radio-iode au cours de tableaux de myopathies thyréotoxiques peut avoir un rôle aggravant. Ceci justifie de traiter ces malades par les anti-thyroidiens de synthèse jusqu'à l'euthyroidie avant de leur administrer de l'iode radio-actif.

CONCLUSIONS

A propos de sept observations nous avons tenté d'effectuer une mise au point sur les syndromes myo-hyperthyroidiens. De nombreux progrès ont été accomplis ces dernières années dans la connaissance clinique et la compréhension physiopathologique de ces tableaux. Mais de nombreuses inconnues persistent notamment dans le mécanisme intime de l'action de l'hormone thyroidienne sur le muscle.

Aussi si l'exposé des différentes données actuelles souvent contradictoires peut paraitre parfois fastidieux, il nous a paru cependant important de n'omettre autant que faire se peut aucune hypothèse ; il nous parait en effet encore prématuré de trancher entre les différentes interprétations physiopathologiques actuelles. Nous avons cependant essayé de dégager un certain nombre de notions simples qui, nous l'espérons aideront le clinicien à mieux connaitre et traiter les syndromes myo-hyperthyroidiens.

BIBILOGRAPHIE

01 - ABUID J., LARSEN P.R., Triiodothyromine and hyperthyroidism acute response to anti-thyroid agents. Presented at the 49th meeting of american thyroid association, Seattle, Washington, September 1973

02 - ADAMS R.D., DENNY BROWN D. and PEARSON C.M.
"Diseases of muscle", a study in pathology, Kimpton London 1962

03 - ADAMS P., JOWSEY J., Bone and mineral metabolism in hyperthyroidism an experimental study. Endocrinology, 1967, 81, 735-740

04 - ADAMS D.D., FASTIER F.N., Stimulation of the human thyroid by infusions of plasma containing LATS-protector. J. of Clin. Endoc. and Met. 1974, 39, 826-832

05 - AITKEN R.C.B. and O'CONNOR P.J.
Muscular weakness after prolonged ingestion of thyroid. Brit. Med. J. 1962, 5297, 99-100

06 - AIZENSHTEIN F.A., Histopathologic changes in special cord in thyrotoxicosis and experimental hyperthyroidism. Fed. Proc. (Transc. Suppl.) 1966, 25, 51-54

07 - ALBEAU FERNET, Myopathies et hyperthyroidismes. Sem. Hôp. Paris, 1966 39, 1719-1722

08 - ANDERSEN N., WIGMOSTADK, Hyperthyroidism associated with periodic paralysis and hypopotassoemia. Brit. Med. J. 1959, 1389-1391

09 - ANDRE M., Communication personnelle d'un cas d'hyperthyroidie avec ralentissement de la conduction nerveuse. Normalisation de la conduction après traitement de l'hyperthyroidie par l'iode 131, 1971

10 - ANGELINI C., Myopathie thyréotoxique et hypothyroidienne. Etude biochimique et histopathologique, Riv. Pat. Nerv. Ment. 1970, 41, 123-138

11 - ARMANIOUS F., Thyrotoxic myopathie, Brt . Med. J; 1966, 1, 90

12 - ARNOULD G., TRIDON P., ANDRE M., ANDRE J.M. et BRICHET B., Amyotrophie spinale progressive et thyréotoxicose - regression parallèle sous traitement par l'iode 131, Ann. Med. Nancy, Juin-Juil. 1971, 10, 889-896

13 - ASBOE-HANSEN G., IVERSEN K. and WICHMANN R., Malignant exophtalmos muscular changes and thyrotropin content in serum. Acta Endocr. 1952, 11, 376

14 - ASBOE HANSEN G., IVERSEN K. and WICHMANN R., Progressive exophtalmos muscular changes and thyrotropin content of serum. Ugeskr. Laeg. 1953, 115, 889

15 - ASKANAZY M., Pathologisch-Anatomische Beiträge zur Kenntniss des Morbus Basedowii insbesondere über die dabei auftretende Muskelerkrankung. Dtsch. Arch. Klin. Med. 1898, 61, 118-186

16 - ASKONAS B.A., Effect of thyroxine on creatine phosphokinase activity Nature (Lond) 1951, 167, 933

17 - AYUARON R, BOEUF G., CODACCIONI J.C.
La créatine kinase sérique dans les dysthyroidies. Ann. Endoc. 1971, 32, n°1

18 - ATKINSON J.B. , Factitial thyrotoxic crisis. R. Ann. Int..Med. 1954, 40, 615

19 - AU K.S. and YEUNG R.T.T.
Thyrotoxic periodic paralysis. Periodic variations in the muscle calcium pump activity. Arch. Neurol (Chic). 1972, 26, 543

20 - AYER J.B., MEANS J.G. et LERMAN J., Simulation of progressive muscular atrophy by exophtalmic goiter. Endocrinology, 1934, 18, 701-704

21 - BAKROU I., Lesions cérébrales des hyperthyroidies vérifiées par encéphalographie gazeuse. Lyon Chim 1956, 51, 315-321

22 - BARTELS E.D., "Heredity in GRAVES'disease" Munksgaard Copenhagen 1941

23 - BARTELS E.C. and KINGSLEY J.W. Jr
Hyperthyroidism associated with myasthenic gravis. Lahey Clin. Found Bull. 1949, 6, 101

24 - BARTELS E.C., ROHART R.R., The relation ship of hyperthyroidism and parkinsonism. Arch. Int. Med. 1958, 101, 562-568

25 - BARTELS E.C. et POUGET J.M., Hyperthyroidisme et paralysie périodique. Med. Clin. North. Amer. Mars 1963, 47, 379-384

26 - BARTHER F.C., HILLS I.H. et GANN D.S., Increase in aldosterone secretion by carotid artery constriction in the dog and its preservation by thyrocarotid arterial junction denervation. J. Clin. Invest. 1960, 39, 1330-1336

27 - BASEDOW C.A. von, Exophtalmus durch hypertrophie des Zellgewebes in der Augenhöhle. Wschr. Ges. Heilk. 1840, 6, 197

28 - BATHURST L.W., A case of Grave disease associated with idiopathic muscular atrophy. Lancet 1895, 2, 529-530

29 - BECKER K.L., TITUS J.L., Mc CONAHEY W.M. and WOOLNER L.B., Morphologic evidence of thyroiditis in myasthenia gravis. J. Amer. Med. Ass. 1964, 187, 994

30 - BELLOIU D., RODIN Z., CHERCIULESCO F. et DEMETRESCO M., L'action thérapeutique de l'ion magnésium dans un cas d'hyperthyroidie associée à des crises de paralysie périodique. Psychiat. Neurol. 1965, 149, 28-35

31 - BENTON C. and GERARD P., Thymolipoma in a patient with Graves'disease Case report and review of the litterature. J. Thorac Cardiov. Surg. 1966, 51, 428

32 - BERGMAN R.A., AFIFI A.K., DUNKLE L.M. and JOHNS R.J., Muscle pathology in hypokalaemic periodic paralysis with hyperthyroidism I High resolution light microscopic study of a case. Johns Hopk. Med. J. 1970a, 126, 88

33 - BERGMAN R.A., AFIFI A.K., DUNKLE L.M. and JOHNS R.J., Muscle pathology in hypokalaemie paralysis with hyperthyroidism. II A light and electron microscopic study. Johns Hop. Med. J. 1970b, 126, 100.

34 - BERNARD J.D., LARSON M.A. et NORRIS F.H. Jr ; Paralysie périodique thyréotoxique chez les Californiens d'origine méxicaine ou philippine. Calif. Med. Fév. 1972, n° 2, 70-74.

35 - BERTOYE A., Association de myasthénie et d'hyperthyroidie (à propos d'une observation). Lyon Med. 14 Juil. 1968, 220, 67-79.

36 - BLUM A.S., GREENSPAN F.S., HARDGADINE J.R. and LOWENSTEIN J.M., Simultaneoux detection of thyroid stimulating hormone (TSH) and long acting thyroid stimulator (LATS). Metabolism; 1967, 16, 960.

37 - BOSHES B. and MIER M., Myasthenic states and disturbances of thyroïd metabolism in "Myasthenia gravis" Second international symposium proceedings. P ; 467 Charles C. Thomas Springfield Illinois 1961.

38 - BOUDIN C., LHUILLIER M., SCHAISON G., PATRI B. et GIRAULT F., Myasthénie, vitiligo, maladie de Basedow, Ann. Med. Intern. Octobre 1972, 123, 861-864.

39 - BOWMAN W.C., RAPER C. Adrenotropic receptors in skeletal muscle. Ann. NY Acad. Sci. 1967, 139, 741-753.

40 - BRAIN and TURNBULL. QUART J. Med. 1938, 26, 293

41 - BRAIN W.R. and STRAUSS B.B., Muscular diseases associated with thyroïd diseases. Recent advances in neurology and neuropsychiatry. 5ed, 1 vol. Churchill L.T.D. Portman square 1946, 310-313.

42 - BRAIN W.R., Discussion on the acquired myopathies ; clinical aspects Proc. Ray. Soc. Med. 1960, 53, 821-823.

43 - BRAIN lord and WALTON J.N., In Brain's diseases of the nervous system p; 864, Oxford University Press, London, 1969.

44 - BRODIE B.B., DAVIES J.I., HYNIE S., KRISHNA G. and WEISS B., Interrelationships of catecholamines with other endocrine systems. Pharmacol. Rev. 1966, 18, 273.

45 - BRODY E.B., Influence of thyroidectomy on variability of neuromuscular activity in the rat. Endocrinology, 1941, 29, 916.

46 - BRODY I.A. et DUDLEY A.W. Jr. Paralysie périodique hypokaliémique thyréotoxique. Arch. of Neurol. Juil. 1969, 21, 1-6.

47 - BRONSKY D., KAGANIEK G.I., WALDSTEIN S.S., An association between the Guillain-Barré syndrome and hyperthyroidism. Amer. J. Med. Sci. 1964 247, 196-200.

48 - BROWN D.W., Periodic paralysis associated with hyperthyroïdism in three brothers. HAWAII Med. J. 1960, 19, 641.

48 bis - BROOKE M.H. and ENGEL W.K., The histographic analysis of human muscle biopsies with regard to fiber types 3, myotonias, myasthenia gravis and hypokaliemic periodic paralysis. Neurology (Minneap) 1969, 19, 469.

49 - BRU A., DARDENNE P., DOUSTE BLOGY, L., PINEL P., PLANQUES J. et St MARC J.R., hyperaldostéronisme et hyperthyroidie associés. Ann. Endoc. Paris, 1963, 24, 84-92

50 - BUCHTAL F. and PINELLI P., Muscle action potentials in polymyositis. Neurology (Minneapolis), 1953, 3, 424

51 - BUCHTAL F. and ROSENFALCK P., Action potential parameters in different human muscles. Acta Psychiat. Neurol. Scand., 1955, 30, 125

52 - BUCHTAL F., In "an introduction to electromyography". Glydendal, Copenhagen, 1957

53 - BUCHTAL F. and ROSENFALCK P., In "Muscular dystrophy in man and animals" edited by G.H. Bourne and M.N. Golarz p. 193, Karger Basel 1963

54 - BUCHTAL F. and SCHMALBRUCH H., Contraction times and fibre types in normal and diseased human muscle. In 'Proceedings of an international congress on muscle diseases" Milan 1969, edited by J.N. Walton, N. Canal et G. Scarlato p. 131, Experta Medica Amsterdam.

55 - BUCHTAL F., Electrophysiological abnormalities in metabolic myopathies and neuropathies. In "Proceeding of the nineteenth congress of Scandinavian neurologists, edited by P. Juul-Jensen, Acta Neurologica Scandinavia, 46 suppl. 1970, 43, 129

56 - BULLER A.J., In "Disordeers of voluntary muscle", edited by J.N. Walton p. 17, Churchill London, 1969

57 - BUZZARD E.F., The clinical history and post mortem examination of five cases of myasthenie gravis. Brain, 1905, 28, 438

58 - CACHERA R., LAMOTTE M., DARNIS F., RAYNAUD J., Bull. Soc. Med. Hôp. Paris, 1949, 65, 628

59 - CAMPANACCI L., POLI D., MASCHIO G., ROMAGNOLI G.F., MENDOLA R. and MIONI G.L, a parali i muscolare periodica ipokaliemica. Studio clinico e metabolico di 1 caso di paralisi periodica in marbo di Basedow. Gior Clin. Med. 1966, 47, 101

60 - CAMUS J.P., PRIER A., KARTUN P., MAUGUEIS DE BOURGUESDON J., Thyréotoxicose et benzodiarone. Rev. Rhum. 1973, 40, 148-150

61 - CANARY J.J., MACKIN J., FIDLER S., Bloqueo beta adrenergico el la tirotixocosis. Rep. Medicos, 1971, 2, 35-40

62 - CARLIER B., FAURE H., BUSSET R., JENNY M., MACH R.S., Rev. Franc. et Clin. et Biol., 1969, 14, 354

63 - CASTELMAN B., The pathology of the thymus gland in myasthenic gravis. Ann. NY Acad. Sci. 1966, 135, 496

64 - CATHELINEAU C., LESOBRE B., RANCUREL G., REYNIER J., BUGE A. et CANIVET J., Encephaloneuropathie thyréotoxique aigue avec v. pyramidaux. Guérison après thyroidectomie. Ann. d'Endocrinol. 1971-32-p.508

65 - CAZAL L. du, Un cas de goitre exophtalmique avec tremblement et atrophie musculaire généralisée. Gaz. Hebd. Med. Chir., 1885, 21, 345-346

66 - CHAPPELL J.B. and GREVILLE G.D., Mitochondrial swelling and its reversal. Proc. 4th int. cong. Biochem. Vienna 1958, 15-71

67 - CHAPMAN E.M., MALOOF, F., Bizarre clinical manifestations of hyperthyroidism. New. Engl. J. Med. 1956, 254, 1-5

68 - CHEAH J.S. and KAN S.P., Ultrastructure of the skeletal muscles in thyrotoxic periodic paralysis. Aust. N.Z.J. Med. 1971, 3, 250

69 - CHOLLET Ph., RIGAL J.P. et PIGNIDE L., Une complication méconnue de l'hyperthyroidie : la neuropathie périphérique. Presse Med. 1971, 79, 145

70 - CHURCHILL-DAVIDSON H.C. and RICHARDSON A.T., The action of decamethonium iodide in myasthenia gravis. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 1952, 15, 129

71 - COERS C. and WOOLF A.L., In "the innervation of muscle : a biopsy study" p. 118 Blackwell Scientific Publications Oxford 1959

72 - COERS D., Les altérations du tissu musculaire et de son innervation dans la myasthénie . in Kuhn E., Progressive muskeldystrophie myotonie y myasthenia p. 325-339 Springer edit. Berlin 1966

73 - COHEN S.J. et KING F.H., Relation between myasthenia gravis and exophtalmic goiter. Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago) 1932, 28, 1338-1345

74 - COLLINGS Hir and WENDELL F.I. ir. Thyrotoxic myopathy with disturbance of potassium metabolism. Neurology, 1957, 7, 667

75 - CONN J.W., FAJANS S.S., LOUIS L.H., STREETEN D.H.P. and JOHNSON R.D. Intermittent aldosteronisme in periodic paralysis dependance of attacks on retention of Na and failure to induce attacks by restriction of dietary Na. Lancet, 1957, 1, 802

76 - CONWAY M.J., SEIBEL J.A., EATON R.P., Thyrotoxicosis and periodic paralysis : improvement with beta blockade. Ann. Internal. Med. 1974, 81, 332-336

77 - CRANE M.G., Periodic paralysis associated with hyperthyroidism. Calif. Med. 1960, 92, 285-288

78 - CREYSSEL, J., CROIZAT P., CHABAUD-SASSOULAS R. et CREYSSEL R., Sur un cas de maladie de Basedow à forme myopathique, Lyon Med. Janv-Fev. 1948, 43, 91-92

79 - CHRYSSIKOS J., PANTAZOPOULOS P., Dysphonie d'origine myxoedemateuse chez les hyperthyroidiens. Ann. Oto. Laring. Paris, 1962, 79, 583-586

80 - DALY J.J. and JACKSON E., Case of Hashimoto's disease with myasthenia gravis. Brit. Med. J. 1964, i 748

81 - DAMASIO A., Contribution à l'étude de l'association des états myasthéniques et des syndromes hyperthyroidiens. Thèse Paris 1953

82 - DANOWSKI T.S., ELKINTON J.R., BURROWS B.A., WINKLER A.W.... J. Clin. Invest. 1948, 27, 65

83 - DECOURT J., GUILLEMIN J. et DUBOIS, Myasthénie du type Erb-Goldflam avec hyperthyroidie. Action des anti-thyroidiens de synthèse. Mort par troubles respiratoires après la thyroidectomie. Rev. Neurol. nov. 1949, 81, 961-964

84 - DECOURT J., JAYLE M.K. F.K., RICHARD J.P., MONTAL O., Action freinatrice des corticoides de synthèse sur les éliminations stéroidiennes des hyperthyroidiens,Ann. Endocrinol. 1960, 21, 75-78

85 - DEGROOT L.J., PERLO V., GEPHART T. et SCHWAB R., Remission of myasthenia and thyrotoxicosis after thymectomy. Ann. Int. Med. 1967, 67, 1042-1044

86 - DEL CASTILLO J. and KATZ B., The effect of magnesium on the activity of motor nerve endings. J. Physiol. 1954,a, 124, 553

87 - DEL CASTILLO J. and KATZ B., Changes in end plate activity produced by presynaptic polarization. J. Physiol. 1954 b, 124, 586

88 - DELEUZON H., Myasthénie et maladie de Basedow, Thèse Montpellier, Juil. 1953, n°115, 26 pp.

89 - DELWAIDE P.J., PENDERS C.A. et SCHMITZ A., Explorations electromyographiques chez des hyperthyroidiens. Electromyography, 1969, 9 325-335

90 - DEVIC A., FROMENT R., GUINET P. et VIGNON G.? Observations de maladie de Basedow avec myopathie et paraplégie spasmodique. Lyon Medical, 1946, 2, 241-244

91 - DEVIC A., FROMENT R., GUINET P. et DEVIC M., Les dystrophies musculaires hyperthyroidiennes. J. Med. Lyon, 1947, 28, 155-167

92 - DEVIC A., Dystrophies musculaires d'origine thyroidienne. Myopathies basedowiennes. Thèse Lyon 1947

93 - DEVIC M., Les complications musculaires des dysthyroidies. Vie Med. Paris, 1956, 37, 145-152

94 - DOWNES J.M., GREENWOOD B.M. and WRAY S.H., Auto-immune aspects of myasthenia gravis. Quart. J. Med. 1966, 35, 85

95 - DOWNES J.M., Muscle auto antibodies in myasthenia gravis. In "Research in muscular dystrophy" Proceedings IVth symposium January 1968 Editors Members of the research committer of the muscular dystrophy group Pitman Medical Publishing Co Ltd London 1968

96 - DRACHMANN D.B., Myasthenia gravis and the thyroid gland. New Eng. V. Med. 1962, 226, 330-333

97 - DREYFUS-BRISAC L., Des troubles de la motilité au cours du goitre exophtalmique. Gas. Hebd. Med. Chir., 1885, 22, 271-272

98 - DUBOWITZ V., Further studies on fibre types in skeletal muscle. In " "Research in muscular dystrophy" edited by members of the research committer of the muscular dystrophy group. p. 100 Pitman London 1968

99 - DUC M. et DUC M.L., Les manifestations musculaires des dysthyroidies. France Med. 1964, 9, 487-495

100 - DUC M., Les signes myothyroidiens du reflexogramme achiléen aux myopathies thyroidiennes. Thèse Med. Nancy 1964

101 - DUC M., DUC M.L., LECLERE J., HARTEMANN P., Syndromes myasthéniques et dysthyroidiens. Ann. Endoc. Fev. 1971, 32, n° 1

102 - DUC M., DUC M.L., FLOQUET J., KIFFER B., et ANDRE J.M. , Encéphalopathie et myasthénie aigues au cours d'une crise parathyro et thyrotoxique par adénome parathyroidien et maladie de Basedow ; néphrocalcinose après traitement par phosphates inorganiques. Ann. Med. Nancy Aout-Sept. 1973, 12, 1467-1475

103 - DUDGEON L.S. and URQUHART A.L., Lymphorrhages in the muscles in exophtalmic goitre. Brain 1926, 49, 182

104 - DUNKLE L.M., DIGGS C.H., BERGMAN R.A. et JOHNS R., Etude aux microscopes électrique et électronique d'un second cas de paralysie périodique hypokaliémique avec hyperparathyroidisme. Johns Hopkins Med. J. 1970, 126, 225-236

105 - DUNLAP et KEPLER, Syndrome ressembling familial periodic paralysis with exophtalmic goiter. Endocrinology, 1931, 15, 541-546

106 - DURANCE R.A., Myasthenia gravis rheumatoid arthritis, vitiligo, and auto immune haemolytic anaemia. Proc. R. Soc. Med. 1971, 64, 61-62

107 - DURSTON J.H.J., Myasthenia gravis Hashimoto's disease and pernicious. anaemia. Postgrad. Med. J., 1969, 45, 290

108 - DUVERNE, De l'éxistence d'une myopathie basedowienne. Thèse Lyon 1941

109 - EKBOM K., HED R., HERDENSTOM C.G.P., NYGREN A., The serum creatinine phospho-kinase activity and the Achilles reflex in hyperthyroidism and hypothyroidism. Acta. Med. Scand. 1966, 179, 433-440

110 - ENGEL A.G., Thyroid function and myasthenia gravis. Arch. Neur. 1961, 4, 663-674

111 - ENGEL A.G., Thyroid function and periodic paralysis. Amer. J. Med. 1961, 36, 327-333

112 - ANDREW G., ENGEL, Electron microscopic observation in thyrotoxic and corticosteroid induced myopathies. Mayo Clin. Proc. 1966a, 41, 785

113 - ENGEL A.G., Etudes au microscope électronique des paralysies périodiques primitives hypokaliémiques et thyréotoxiques. Mayo Clin. Proc. Nov. 1966b,41, 797-808

114 - ENGEL, W.K. and Mc FARLIN D.E., In discussion of Fenichel G.M. "Muscle lesions in myasthenia gravis". Ann. NY Acad. Sci. 1966, 135, 68

115 - ENGEL A.G., POTTER C.S. and ROSEVEAR J.W., Studies on carbohydrate metabolism and mitochondrial respiratory activities in primary hypokalaemic periodic paralysis. Neurology (Minneapolis) 1967, 17, 329

116 - ENGEL A.G. and Mac DONALD R.D., Ultrastructural reactions in muscle disease and their light microscopic correlates. In "Proceedings of an international congress on muscle diseases" Milan 1969, edited by J.N. Walton, N. Canal and G. Scarlato p. 71, Experta Medica Amsterdam.

117 - ENGEL A.G. and LAMBERT E.M., Calcium activation of electrically inexitable muscle fibers in primary hypokalaemic periodic paralysis. Neurology Minneapolis, 1969, 19, 851

118 - ENGEL A.G., Manifestations neuro-musculaires de la maladie de Graves. Mayo Clin. Proc. Dec. 1972, 47, 919-925

119 - FELDMAN D.L., GOLDBERG W.M., Hyperthyroidism with periodic paralysis. Con. Med. Ass. J., 1969, 101, 667-671

120 - FELTKAMC-VROOMT, Myoid cells in human thymus, Lancet 1966 i 1320

121 - FENICHEL G.M., Muscle lesions in myasthenia gravis. Ann NY Acad. Sci. 1966, 135, 60

122 - FIDLER S.M., O'ROURKE R.A. et BUCHSBAUM H.W., Chroreo athetose manifestation in thyrotoxicosis. Neurology (Minneapolis) 1971, 21, 55-57

123 - FLEISHER G.A., Mc CONAHEY W.M., PANKOW M., Serum creatine-kinase lactic deshydrogenase and glutamic oxalacetic transaminase in thyroid diseases and pregnancy. Mayo Clin. Proc. 1965, 40, 300-311

124 - FLYNN R., Craves' disease with disassociation of thyrotoxicosis and opthalmopathy associated with myasthenia gravis. Med. J. Aust. 1944, i 344

125 - FOLLIS R.H. Jr., Squelettal changes associated with hyperthyroidie. Bull. Hohn Hoptkins Hosp., June 1953, 92, 405-421

126 - FRAZIER Ch., Carbohydrate metabolism in relation to post operative crises in hyperthyroidism. Amer. J. Med. Sci., 1931, 182, 378-387

127 - FROMENT R., GUINET D., DEVIC MmeM,DEVIC M., 21 observations de dystrophie musculaire hyperthyroidienne du syndrome myopathique au signe du tabouret de la maladie de Basedow. Bull. Soc. Hop. Paris. 1947, 63, 843-850

128 - FROMENT R., Myopathie révélatrice d'une maladie de Basedow et curable par l'aminothiazol. J. Med. Lyon, 20 oct. 1946, 741-742

129 - GAAN D., Chronic thyrotoxic myopathy with involvement of respiratory and bulbar muscles. Brit. Med. J. 1967, 3, 415

130 - GARLAND H. and CLARK A.N.G., Myasthenia gravis a personal study of 60 cases. Brit. med. J. 1956, i 1269

131 - GIFFORD R.W., KUALE W.F., MAHER F.T., ROTH G.M. and PRIESTLEY J.T., Clinical features, diagnosis and treatment of pheochromocytoma. A review of 76 cases. Mayo Clin. Proc. 1964, 39, 281

132 - GILBERT-DREYFUS, Les syndromes myothyroidiens. 30 exposés sur des sujets actuels d'endocrinologie - 1 vol. MASSON et Cie Ed. Paris, 1956, 43 , 56.

133 - GILBERT-DREYFUS, SEBAOUN J. et EMERIT J., Syndrome myobasedowien à forme vélo-laryngée. Sem. Hôp. Paris, 4 mai 1958, n°21, 1297-1300

134 - GILBERT-DREYFUS, SEBAOUN J., THERVET F., Crise thyroidienne aigue spontanée. Correction du déficit potassique par la pitressine. Guérison. Acta Endoc. 1 vol. L'Expansion Paris, 1962, 301-307.

135 - GIMLETTE T.M.D., The muscular lesion in hyperthyroidism Brit. Med. J. 1959, 5160 1143-1146

136 - GIRARD P., GUINET P. et BONNET, Une observation de maladie de Basedow associée à une myasthénie grave. Lyon Medical, 1949, 48, 346-348

137 - GIRAUD G., LATOUR H., LEVY A., PUECH P., BARJON P. et RIBSTEIN M. Les formes myopathiques initiales de la maladie de Basedow. Montpellier med. , Dec. 1954, 46, 679-682

138 - GLASER G.H., Crisis prec risis and drug resistance in myasthenia gravis. Ann. NY Acad. Sci. 1966, 135, 335

139 - GLUCKMAN J.C., GUY GRAND B., ROGER M. et BOUR H., Neuropathie centrale et périphérique associée à 1 hyperthyroidie chez un homme. Sem. Hôp. Paris, 1968, 44, 2661

140 - GOLDBERG B., BARNETT A.M., Hyperthyroidism associated with hypopotassaemic periodic paralysis. South African Med. J., 1961, 35, 381-382

141 - GOLDFINGER D., Excessive self administered dosages of thyroid extract Ann. Int. Med., 1946, 24, 701-704

142 - GOLDSCHLAG H., Crise thyréotoxique grave après administration thérapeutique d'iode. Schweig. Med. Wscht. 1960, 90, 320-321

143 - GOLDSTEIN G., Plasma cells in the human thymus. Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci. 1966 a, 44, 695

144 - GOLDSTEIN G., Thymitis and myasthenia gravis. Lancet 1966 b ii 1164

145 - GOLDSTEIN G. and MACKAY I.R., The human thymus, Heinemann London 1969

146 - GORDON J.V., BECKA D.R., GIBBS F.A., Electroencephalographic abnormalities in hyperthyroidism. J. Clin. Endocrin.1954, 14, 1511-1518

147 - GOULON M., EMILE J., ROGER M., BRETEAU M., GROSSIORD A., Paralysies périodiques avec hypokaliémie associées à une hyperthyroidie. Guérison après thyroidectomie sub-totale. Bull. Soc. Med. Paris, 1964, 115, 413-425

148 - GRAIG F.A., and SMITH J.C., Serum creatinine phosphokinase activity in altered thyroid states. J. Clin. Endoc. Metab., 1965, 25, 723

149 - GRAVES R.J., Clinical lectures on the practice of medicine. London Med. Surg. J. (Renshaw) 1835, 7, 513

150 - GREEN D.E., LOOMIS W.F. and AUERBACH V.H., Studies on the cyclophorase system. I the complete oxydation of pyruvic acid to carbon dioxide and water. J. Biol. Chem. 1948, 172, 389,

151 - GREEN K. and HATEFI, The mitochondrion and biochemical machines. Science 1961, 133, 13

152 - GREEN K. and MATTY A.J., Effect of thyroxine on the permeability of the isolated toad bladder. Nature (Lond) 1962, 194, 1190

153 - GREENBERG J., Myasthénie grave et hyperthyroidie chez 2 soeurs. Arch. of Neurol., Aout 1964, 11, 219-222

154 - GRIFFITHS P.D., Serum enzymes in diseases of the thyroid gland. J. Clin. Path. 1965, 18, 660

155 - GRIGGS R.C., ENGEL, W.K. and RESNICK J.S., Acetazolamide treatment of hypokalaemic periodic paralysis. Prevention of attacks and improvement of persistent weakness. Ann. Intern. Med. 1970, 73, 39

156 - GROB D. and HARVEY A., Abnormalities in neuromuscular transmissions with special reference to myasthenia gravis. Amer. J. Med. 1953, 15, 695

157 - GROB D., Johns R. and LILJESTRAND A., Potassium movement in patients with familial periodic paralysis. Amer. J. Med. 1957, 23, 356

158 - GROB D., Myopathies and their relation to thyroid disease. NY St. J. Med. 1963, 63, 218-228

159 - GROSSIORD A. et coll. Paralysies périodioues sporadiques avec hypokaliémie par transfert associées à une hyperthyroidie. Suppression des accès paralytiques par traitement par antithyroidiens de synthèse (banzyl-6 thic-2 uracile). Ann. Med. Psychol., Nov 1963, 121, 627

160 - GUNN A., MICHIE W. and IRVINE W.J., The thymus in thyroid disease. Lancet, 1964; ii 776

161 - GUSTAFSSON R., TATA J.R., LINDBERG and ERNSTER L., The relationship between the structure and activity of rat skeletal muscle mitochondria after thyroidectomy and thyroid hormone treatment. J. Cell. Biol. Aug 1965, 26, 555-578

162 - HAIDAR N.A., CONN H.L., AFIFI A., WAKID N., BALLAS S. and FAWAS K. Severe hypermetabolism with primary abnormality of skeletal muscle mitochondria. Ann. Intern. Med. 1971, 74, 548

163 - HAMFELT A. et WETTERBERG L., Myopathie thyréotoxique et métabolisme de la vitamine B6. Rapport d'un cas d'hyperthyroidisme et de paralysie périodique. Acta Neurol. Scand. 1964, 40, 386-392

164 - HAMMAR 1929 cité par Goldstein et Mackay 1969

165 - HARE et RITCHIE J.O., Ann. Intern. Med. 1946, 24, 634

166 - HARMAN J.W. , Studies on mitochondria I The association of cyclophorase with mitochondria. Exp. Cell. Res. 1950, 1, 382

167 - HARTEMANN P., GILGENKRANTZ J.M., DUC M. et WEILLER M., Syndrome myasthéniforme grave au cours d'hyperthyroidie majeure. Ann. Med. Nancy 1965, 4, 1061-1069

168 - HAVARD C.W.H., Thyrotoxic myopathy, Brit. Med. J., 1962, 440-443

169 - HAVARD C.W.H., CAMPBELL E.D.R., ROSS H.B. et all. Electromyographic and histological findings in the muscles of patients with thyrotoxicosis. J. Med. 1963, 32, 145-163

170 - HAYASHI S., Etude de 3 cas de paralysie périodique associée à une maladie de Grave. J. Internat coll Surgeons, mars 1956, 25, 383-392

171 - HED R., KIRSTEIN L., LUNDMARK L., Thyrotoxic myopathy. 20 cas étudiés. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 1958, 21, 270-278

172 - HEFFRON W., EATON P.R., Thyrotoxicosis presenting as choreoathetosis. Ann. Int. Med. 1970, 73, 425

173 - HEINRICH W.D., Mc CABE E.B., NICELY D.A. et ELDER J.C., Encephalopathic hyperthyroidism manifesting as dysphagia. Am. J. Roent. 1962, 88, 336

174 - HENRY K., Mucin secretion and striated muscle in the human thymus. Lancet, 1966, i. 183.

175 - HERNE N., CHAGNON A., MARION J., LE GALL F., Hyperthyroidie et Benzodiarone. Nouv. Press. Med. 1973, 2, 36

176 - HESS J.W., Mac DONALD R.P., FREDERICK R.J., JONES R.N., NEELY J. and GROSS D., Serum creatine phosphokinase (CPK) activity in disorders of heart and skeletal muscle. Ann. Intern. Med. 1964, 61, 1015

177 - HEUER G.J., The cerebral nerve disturbances in exophtalmic goiter. Amer. J. Med. Sci., 1916, 151, 339-351

178 - HILDEBRAND ET KEPLER, Familial periodic paralysis with exophtalmic goiter, Journal of Nervous and mental Diseases, 1941, 94, 713-721

179 - HOCH, Thyrotoxicosis as a disease of mitochondria. N. Engl. J. M. 1962, 266, 446-455

180 - HOCH F.L., Biochemstry of hyperthyroidism and hypothyroidism. Postgrad Med. J., 1968, 44, 347

181 - HOFMANN W.W. and SMITH R.A., Hypokaliemie periodic paralysis studied in vitro. Brain, 1970, 93, 445-474

182 - HOFMANN W.W. and DENYS E.H., Effects of thyroid hormone at the neuromuscular junction. Amer. J. of Physiol. 1972, 223, 283

183 - HOHN E.O., Action of cutain hormones on the thymus of the domestic hen. J. Endocrinol. 1959, 19, 282

184 - HOUSSAY 1944 travail non publié cité par RAPELA 1944

185 - HUXLEY A.F. and TAYLOR R.E., Local activation of striated muscle fibres. J. Physiol (Lond) 1958, 144, 426

186 - IL'INA N.A. et SHTUL'MAN D.R., Sur les myopathies paroxystiques thyréotoxiques. Problemy Endokrinologgii Gormonoterapii 1960, 5, 44-49

187 - IRVINE W.J. and SUMERLING M.D., Radiological assessment of the thymus in thyroid and other diseases. Lancet, 1965 i 996

188 - ISCH F., Electromyographie 1 vol. Doin ed. Paris 1963

189 - ISHIGAMI R., SHIOTANI S., YOSHIDA A., KAWAYA T., OHMOTO J., AKIYAMA Y. OSAWA K., KAWAGUCHI Y., KADOTA I. and SHINOBE N., Changes in serum magnesium levels in periodic paralysis. Jap. Arch. Intern. Med. 1971, 18, 17

190 - ISMAIL BEIGI F., EDELMAN J.S., Mechanism of thyroid colorigenesis role of active sodium transport. Proc. Nat. Acad. Sci. USA 1970, 67, 1071

191 - ISMAEL BEIGI F., EDELMAN J.S., The mechanism of the colorigenic action of thyroid hormone. J. Gen. Physiol. 1971, 57, 710

192 - ITAHARA K., Periodic paralysis. Clin. Neurol. 1961, 1, 450

193 - IVERSEN K., ASBOE HANSEN G. and CARLSEN F., Electron microscopy of certain muscle lesions in patients with pituitary thyroid disorders. Acta Endocr. 1953, 14, 177

194 - JACKMAN R.L. et JONES R.E., Hyperthyroidie et paralysie périodique. Arch. of Int. Med. Mai 1964, 113, 657-664

195 - JAEGER A., GILLET B., SIMLER M. et STOEBNER P., Myopathie hyperthyroidienne guérie par l'iode 131. Etude au microscope électronique. Strasbourg Med. , Dec 1968, 19, 979-989

196 - JAMES T.N., BOWERS C.Y. and OCHSNER A., Some cardiac problems presented by a thymoma. Dis. Chest. 1960, 38, 193

197 - JESEL M., ISCH-TREUSSARD C., POENARU S. et ISCH F., Contribution electromyographique à l'étude des myopathies thyréotoxiques. Rev. EEG Neurophysiol. 1973, 3, 183-192

198 - JUNGERS P. et SAVOIE J.C., Etude du potassium échangeable dans l'hyperthyroidie à l'aide du 42K. Rev. Franç. Et. Clin. Biol. 1963, 8, 773

199 - KAMMER G.M., HAMILTON C.R., Acute bulbar muscle dysfunction and hyperthyroidism. Amer. J. Med. 1974, 56, 464-469

200 - KENNEDY E.P. and LEHNINGER A.L., Oxydation of fatty acids and tricarboxylic acid cycle intermediates by isolated rat liver mitochondria. J. Biol. Chem. 1949, 179, 957

201 - KIM Y.T., and CHA Y.M. 1965 Kor J. Intern Med. 8, 237, Cité par Mac Fadjean et Yeung 1967

202 - KIRCHEINER B., Specific muscle lesions in pituitary thyroid disorders. Acta Med. Scand. 1962, 1725, 539-543

203 - KISSEL P. et HARTEMAN P. et DUC M., Les syndromes myo-hyperthyroidiens. Paris Masson 1965

204 - KISSEL P., HARTEMANN P., DUC M., BRICHET B., L'EMG au cours de la maladie de Basedow. Ann. Med. Nancy, 1965, 4, 1053-1059

205 - KISSEL P., SCHMITT J., DUC M. et DUC M.L., Myasthenie et thyréotoxicose. In "Proceedings of an international congress on muscle diseases Milan 1969" edited by J.N. Walton, N. Canal, et G. Scarlato p. 464 Experta Medica Amsterdam 1970

206 - KITAMURA K. Sur la paralysie périodique.
J. Jap. Soc. Intern. Med. 1913, 1, 22.

207 - KITE W.C., Mc CLINTOCK J.C. et GRAVES R.W., La myopathie thyréotoxique chronique. New York State J. Med. 1er Juin 1954, 54, 1613-1616

208 - KLAWANS H.L. et SHENKER D.M., Observations sur la nature dopaminergique de la chorée hyperthyroidienne. J. Neurol. Trans. 1972, 33, 73-81

209 - KLIEN H., Uber Striopallidare und bulbare symptome bei Basedow encephalopahia thyreotoxica. Mschr. Psychiat. Neurol. 1927, 65, 138-191

210 - KOBAYASHI A. and TAKEUCHI K., Magnesium levels and thyroid disease. Lancet, 1967 ii 1152

211 - KOLLMANSBERGER A., KUGLER J., SCHWARZ,KSCRIBA P.C., L'encephalopathie thyréotoxique. Rev. Neurol. Juill.1967 , 117, 124-128.

212 - KOTLYAROV E.V., GILIN M.M. and MORGUNOVA T.I., Study of the thyroid profile in patients suffering from myasthenia (Russ). Probl. Endokr. 1969, 15, 23

213 - KOWALLIS G.F., HAINES S.F., et PEMBERTON J. de, Goitre avec myasthénie grave : relation de trois cas de goitre exophtalmique et d'un cas de goitre adenomateux avec hyperthyroidie. Arch. Int. Med., Janv. 1942, 69, 23-40

214 - KROTOSKI J., Encephalopathische. Komplication der Basedowchen Krankheit. Klin. Wschr. 1934, 2, 1024-1025

215 - LAFON R., PAGES P., NEGRE E., LABAUGE R. et BOUDET Ch., Syndrome myasthénique guéri après ablation d'un adénome thyroidien. Montpellier Med. ,1954, 97, 394

216 - LAHEY F.H., Quadriceps test for the myasthenia of thyroidism. J. Amer. Med. Ass. 1926, 87, 754

217 - LAHEY F.H., New Engl. J. Med. 1931, 204, 747

218 - LAHEY F.H., Apathetic thyroidism. Ann. Surg. 1931, 93, 1026-1030

219 - LAMBERG B.A., The medical thyroid crisis. Acta Med. Scand. 1959, 164, 479-496

220 - LAMERSH and ROSKOWSKIA K., Decrease of muscular streight in hyperthyroidie. Endok. Pl. 1964, 15, 1-8

221 - LAROCHE G., Les urgences en pathologie thyroidienne. Clinique (Paris) 1962, 56, 545-546

222 - LAURENT L.P.E., Acute thyrotoxic bulbar paralysis. Lancet 1944, 1, 87-88

223 - LAW S.W., ROCHELLE J.B. et JORDAN G.L., The association of periodic paralysis with hyperthyroidism AMA Archives of Surgery, 1960, 80, 181-186

224 - LEDERER J. et BATAILLE J.P., Pseudo-myasthenie basedowienne par hypokaliémie. Ann. Endocr. , Janv. Fev. 1967, 28, 136-140

225 - LEE T.S., KIM J.Y., LEE J.K. and LEE M., J. Kor. Med. Ass., 1964, 7, 247, cité par Mac FADZEAN et YEUNG 1967

226 - LEE T.C., COFFEY R.J., MACKIN J., The use of propranolol in the surgical treatment of thyrotoxic patient. Ann. Surg. 1973, 177, 643-647

227 - LEFEBVRE J., FOSSATI P., BENOIT G. et LINQUETTE M., Le potassium échangeable dans les hyperthyroidies. Application à l'étude des amyotrophies et de la myasthénie basedowienne. Ann. Endocr. (Paris) Janv. Fev. 1971, 32, 83-94

228 - LEHNINGER A.L., Respiratory energy transformation. In "Biophysical sciences, a study programmë". Edited by J.L. Oncley, F.O. Schmitt R.C. Williams, M.D. Rosenburg and R.H. Bolt, Wiley New York. 1959

229 - LEMARCHAND-BERAUD T., VANNOTTI A. and SCAZZICA B.R., Plasma TSH levels in the different forms of thyrotoxicosis. In "Thyrotoxicosis" Proceeding of an international Symposium Edinburgh. edited by W.S. Irvine p. 48, Livingstone Edinburgh 1967

230 - LEPRAT J., Formes cliniques des hyperthyroidies. Rev. Prat. 1963 13, 2335-2343

231 - LEUTSCHER J.A., COHN A.P., CAMARGO C.A., DUNDY A.J. and CALLAGHAN A.M. Aldosterone secretion and metabolism in hyperthyroidie and myx. J. Clin. Endoc. 1963, 23, 873

232 - LEVY G., MEADOWS W.R., GUNNAE R.M., Association of Graves disease with myasthenia gravis report of five cases. Ann. Int. Med. July 1951, 35, 134-147

233 - LINDER, Periodic paralysis associated with hyperthyroidism report of three cases. Ann. Intern. Med. 1955, 43, 241-254

234 - LIU C.T. and OVERMAN R.R., Effect of toxic doses of thyroxine on tissue water electrolytes and plasma protein in rats. Federation Proc. 1964, 117, 232-236

235 - LOGAN W.P.D. and CUSHION A.A., Studies on medical and population subjects (n° 14) Morbidity statistics from general Practice vol. 1 (general). Her Magesty's Stationery Office London 1958

236 - LOGOTHETIS J., Neurologic and muscular manifestations of hyperthyroidism. Arch. Neurol. 1961, 5, 533

237 - LOGOTHETIS V. et WARNER V., Acute thyrotoxic encephalomyopathy associated with low serum potassium. Amer. J. Med. 1962, 32, 631-636

238 - LOOMIS W.F. and LIPMANN F., Reversible inhibition of the coupling between phosphorylation and oxydation. J. Biol. Chem. 1948, 173, 807

239 - LUDIN H.P., SPIESS H., KOENIG M.P., Neuromuscular dysfunction associated with thyreotoxicosis. Eur. Neurol., 1969, 2, 269-278

240 - LUFT R., IKKOS D., PALMIERI G., ERNSTER L. and AFZELIUS B., A case of severe hypermetabolism of non thyroid origine with a defect in the maintenance of the mitochondrial respiratory control : a correlated clinical, biochemical and morphological study, J. Clin. Invest. 1962, 41, 1776

241 - Mc ARDLE B., Familial periodic paralysis, Brit. Med. Bull. 1956, 12 226

242 - Mc ARDLE B., Metabolic and endocrine myopathies. In "Disorders of voluntary muscle" edited by J.N. Walton p. 607-638 Oxford Medical Publications London 1969

243 - Mac ARTHUR J.W., RAWSON R.W., MEANS J.H., COPE O., Thyrotoxic crisis on analysis of the thirty six cases seen at the Massachussetts General Hospital during the past twenty five years. J. Amer. Med. Ass. 1947, 134, 868-874

244 - Mc COMAS A.J., REP SICA, NABB A.R. M.C., GOLDBERG W.M., UPTON A.R.M. Neuropathy in thyreotoxicosis. New Engl. J. Med. July 1973, 289, 219

245 - MACRAE D., Myasthenia gravis in early chilhood. Pediatrics, 1954, 13, 511

246 - Mc EACHERN D. and ROSS W.D., Chronic thyrotoxic myopathy. Brain 1942, 65, 181-192

247 - Mc EACHERN D. et PARNELL, The relationship of hyperthyroidie to myasthenia gravis. J. Clin. Endocrinol. 1948, 8, 842-851

248 - Mc FADZEAN A.J.S. et YEUNG R., Paralysie périodique compliquant la thyréotoxicose chez les Chinois. Brit. Med. J., Fev 1967, 1, 451-455

249 - Mc FADZEAN A.J.S. et YEUNG R., Incidence familiale de paralysie périodique thyréotoxique. Brit. Med. J., 22 mars 1969, 1, 760

250 - MACKIN J.F., CANARY J.J. and PITTMAN C.S., Thyroid storm and its management. New Eng. J. Med. 1974, 291, 1396-1398

251 - MACLEAN B. et WILSON J.A.C., Hyperthyroidie et myasthénie grave. Lancet, 8 mai 1954, 266, 950-953

252 - MAHAUX J., Essai de physiopathologie thyro-hypophysaire. 1 vol. Masson ed. Paris 1947

253 - MALCOM J.L. and WHITEHEAD V.I.E., Muscular fatigue in albino rat and its relationship to thyroid. Brit. J. Exper. Path. 1944, 25, 160

254 - MAMOU, Sur une paralysie peu banale. J. Med Chir. prat. 1937, 108, 365-374

255 - MARCHEIX J.C., LAFAYE C., GROS H. et TERRASSE J., Myopathies thyrotoxiques. A propos de 2 observations. Gaz. Med. France, 1969, 76, 2189-2196

256 - MARSDEN C.D. and MEADOWS J.C., The effect of adrenaline on the contraction of human muscle. J. Physiol. (Lond) 1970, 207, 429

257 - MASCHIO G., POLI D., SCURO L.A. et CALZAVARA G., Observation de paralysie hypokaliémique chez un sujet porteur d'hyperthyroide. Remarques au sujet des modifications cardiocirculatoires au cours de crises paralytiques provoquées. Cuore Circol. 1966, 50, 28-42

258- MASSARI N., GUARDAMAGNA C. and BERTOLINI A.M., L'ormone tiroideo e la vera colinesterasi del tessuto muscolare e del tessuto cerebrale. Acta Vitamin. Milano, 1958, 12, 13

259 - MASSIN J.P., THOMOPOULOS P., LEVY R. et MIGNON F., Paralysie périodique thyréotoxique. Concours Med. 1972, 94, 7937-7945

260 - MASSINI R. et NAIM U., Myopathie thyréotocique : description de trois cas. Minerva Med. 1972, 63, 5036-5041

261 - MEANS J.H., DE GROOT L.J. and STANBURY J.B., In the thyroid and its diseases p. 170, Mc Graw hill New York 1963

262 - MELVILLE I.D., Chronic thyrotoxic myopathy. Scot. Med. J., 1959, 4; 318-323

263 - MENOZZI L. et PERONA G., Les rapports physiopathologiques entre hyperthyroidie et myasthénie grave ; essai d'interprétation sur la base des effets obtenus avec le glucose-1-phosphate. Minerva, 16 juin 1962, 53, 1872-1876

264 - MICHIE W., BECK J.S., MAHAFFY R.G., HONEIN E.F. and FOWLER G.B. Quantitative radiological and histological studies of the thymus in thyroid disease. Lancet, 1967, i 691

265 - MILLIKAN Ch, The thyroid gland in relation to neuro-muscular disease. Arch. Int. Med. 1953, 92, 39

266 - MINASSIAN B., La myopathie d'origine hyperthyroidienne. Thèse Montpellier, 1953/54 n°19, 69 pages.

267 - MIROUZE J., JAFFLOL C., SIMON C., MONNIER L., L'hydroxyprolinurie dans les maladies thyroidiennes. Ann. Endoc. 1971, 32, n°1

268 - MOMMAERTS W.F.H.M., The muscle cell and its functional architecture. Amer. J. Med., 1963, 35, 606

269 - MORA, Periodic paralysis ocurring in course of exophtalmic goiter. Endocrinology, 1932, 16, 407-408

270 - MORGAN H.L. and WILLIANMS R.H., Muscular atrophy and weakness in thyrotoxicosis. South Med. J. 1940, 33, 261 - 269.

271 - MORIN M., LAFON V., GRAVELEAU J., AICARDI J., DAMASIO A., Association myasthénie hyperthyroidie. Sem. Hôp. Paris, 1954, 30, 3343-3450

272 - MOUREN et coll. Paralysie périodique et hyperthyroidie. Marseille Med. 1962, 99, 567-570

273 - MUNRO D.S., RENSCHLER H. and WILSON G.M., Exchangeable potassium and sodium in hyperthyroidism and hypothyroidism. Metabolism, 1958 7, 124

274 - MURIE N., SIMON M., EDAN R., SABOURAND O. et BOUREL M., Hyperthyroidie et paralysie périodique. Sem. Hôp. Paris, 1971, 47, 1069-1074

275 - MUSSIO FOURNIER J.C., CERVINO J.M., MUXI F., FERNANDEZ G., RAVERA J.J., MAGGIOLO J., RAVAK F., NAVARRO A. et FERRARI FORCADE A., Signes de pyramidalisme dans un cas de maladie de Basedow, son amélioration après traitement de l'hyperthyroidie. Bull. Sem. Hôp. Paris 1959, 75, 329

276 - MUXI F., MALOSETTI H., NAVARRO A., CERVINO J.M., MAGGIOLO J. RAVERA J., RAWAK F., FERRARI FORCADE, A., MUSSIO FOURNIER J.C. Signes de pyramidalisme dans un cas de maladie de Basedow, sa disparition par le traitement antithyroidien. Bull. Soc. Med. Paris 1959, 75, 332-336

277 - NAMBA T., SATO T. and GROB D., Myasthénia gravis : serum globulin bound in vivo to skeletal muscle striations. Arch. Neurol. (Chic.) 1967, 17, 637

278 - NAMBA T. and GROB D., Myasthénia gravis and hyperthyroidism occurring in two sisters. Neurology (Minneap), 1971, 21, 377

279 - NEGUIB M.A., Effect of magnesium on the thyroid. Lancet, 1963, i 1405

280 - NOEL R., FROMENT R., GUINET P. et DOUIN M., Maladie de Basedow avec syndrome myopatique démasqué après thyroidectomie , et histologie des plaques motrices. Revue Med. Lyonnaise, 1953, 2, 287-291.

281 - NORRIS F.H Jr, Some metabolic studies of sporadic and familial periodic paralysis. Neurology (Minneap) 1962, 12, 208

282 - NORRIS F.H., Neuromuscular transmission in thyroid disease. Ann. Intern. Med. 1966, 64, 81

283 - NORRIS F.H., PANNER B.J. and STORMONT J.M., Thyrotoxic periodic paralysis. Arc. Neurol. 1968, 19, 88-98.

284 - NORRIS F.H. Jr., CLARK E.C. and BIGLIERI E.G., Studies in thyrotoxic periodic paralysis. J. Neurol. Sci. (Amst.) 1971, 13, 431

285 - O'BRIEN T.W. and KLITGAARD H.M., Electron microscope study of in vivo effects of thyroxine on rat liver mitochondria. J. Cell. Biol. 1965, 27, 74A

286 - OKIHIRO M.M. and BEDDOW R.M., Thyrotoxic periodic paralysis in Hawaii its predilection for the Japonese race. Neurol(Minneap.) 1965, 15, 253

287 - OKIHIRO M.M. and NORDIKE R.A., Hypokaliemic periodic paralysis experimental precipitation with Na liothyronine. Jama, 1966, 198, 949

288 - OKINAKA, The association of periodic paralysis and hyperthyroidism in Japan. J. Clin. Endoc. 1957, 17, 1454-1459

289 - OOSTERHUIS H.J.G.H., Studies in myasthenia gravis. I - A clinical study of 180 patients. J. Neurol. Sci. (Amst) 1964, 1, 512

290 - OOSTERHUIS H.J.G.H., GELD H., VAN DER, and FELTKAMP T.E.W., Studies in myasthenia gravis. II - The relation of some clinical and immunological data. J. Neurol. Sci., 1967, 4, 417

291 - OPPENHEIMER J.H., SCHWARTZ H.L., SURKS M.L., Propylthiouracyl inhibits the conversion of L thyroxine to L triidothyronine : an explanation of the antithyroxine effects of propylthiouracile and evidence supportingthe concept that triiodothyronine is the active thyroid hormone. J. Clin. Invest. 1972, 51, 2493

292 - OSSERMAN K.E., SILVER S.The differential diagnosis of myopathie as seen in hyperthyroidism and myasthenia gravis. Advances in thyroid research. Transactions of the fourth Intl goiter conference. Pergamon Press ed. 1 vol. 1961, p. 100-104

293 - OSSERMAN K.E., TSAIRIS P. and WEINER L.B., Myasthenia gravis and thy roid disease : clinical and immunologic correlation. J. Mt Sinai Hosp NY, 1967, 34, 469

294 - OTSUKA M. and OHTSUKI I., Mechanism of muscular paralysis by insulin with special reference to periodic paralysis. Amer. J. Physiol. 1970, 219, 1178

295 - OVERHOLT et coll. Periodic paralysis associated with hyperthyroidism. Arch. Intern. Med. 1957, 100, 132-138

296 - PANGARO J.A., La miopatia tiroidea estudio enzymatico.Medicina (B. Aires) 1970, 30, 442-446

297 - PARFITT A.M. and DENT C.E., Hyperthyroidism and hypercalcemia. Quart. J. Med. 1970, 154, 171-187

298 - PARSONS F.B. et TWORT R.J., Chronic thyrotoxic myopathy cured by thyroidectomy. Lancet, 1939, 1, 1379-1381

299 - PASQUIER P., Muscles et thyroide. Cahiers Coll. Med. 1965, 4, 271-276

300 - PEARCE J.M.S., PENNINGTON R.J. and WALTON J.N., Serum enzyme studies in muscle disease. II - Serum creatine kinase activity in muscular dystrophy and in other myopathic and neuropathic disorders. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat., 1964, 27, 96

301 - PENNINGTON G.W. and WILSON A., Incidence of myasthenia gravis in the Merseyside conurbation . In "Myasthenia gravis : the second international symposium proceedings". edited by H.R. Viets p. 337 , Thomas Springfield, Illinois 1961

302 - PETERS J.H., SCHWARTZ R., MERMELSTEIN H., NEFORES M.N. and MANSUY M.M. Studies of serum creatine tolerance. I - Findings in normal males and in hyperthyroidism. J. Clin. Invest., 1951, 30, 799

303 - PETIT-DUTAILLIS D., THIEBAUT F. and WOLINETZ E., Myasthénie et goitre exophtalmique. Rev. Neurol. Juill 1949, 81, 579-580

304 - PEYCELON R., Maladie de Basedow et troubles myopathiques. Lyon Chir. 1946, 41, 196-199

305 - PIMSTONE N., MARINE N. et PIMSTONE B., Blocage beta adrénergique dans la myopathie thyréotoxique. Lancet, 1968, 2, 1219-1220

306 - PIPBERGER H., KALIN R., WEGMANN T., Muskuloic Storungen bei der hyperthyreose. Schweig Med. Wschr., 1955, 85, 390-393

307 - PLUMMER H.S. and BOOTHBY W.M., The cost of work in exophtalmic goiter. Amer. J. Physiol. 1923, 63, 406

308 - PRASAD R. et LEVI J.E., Myopathie thyréotoxique et myasthénie grave : compte-rendu d'un cas. J. Clin. Endocrin. 1955, 15 , 476-480

309 - PRICE H.M., In "Disorders of voluntary muscle" edited by J.N. Walton p. 29, Churchill London 1969

310 - PRIEST W.M., Chronic thyrotoxic myopathy. Brit. Med. J., 1967, 4, 295-296

311 - QUINN et WORCESTER, Chronic thyrotoxic myopathy. Report of a case. J. Clin. Endoc., 1951, 2, 1564

312 - RAMSAY I.D., The muscle lesion in thyrotoxicosis. M.D. Thesis, University of Edimburgh 1964

313 - RAMSAY D., Electromyography in thyrotoxicosis. Ouart. J. Med. 1965, 34, 255-267

314 - RAMSAY I.D., Dysfonctionnement musculaire dans l'hyperthyroidisme. Lancet, 1966, 931-935

315 - RAMSAY I.D., Thyrotoxic muscle disease. Postgrad Med. J., 1968, 44, 385-397

316 - RAMSAY I.D., Thyroid disease and muscle dysfunction. William Heinemann Medical Books 1974

317 - RAPELA C.E., Relacion de la glandula suprarenal con el timo. Edited by El Atenco. Buenos Aires, 1944

318 - RASKIN N.H. and FISHMAN R.A., Effects of thyroid on permeability Composition and electrolyte metabolism in brain and in other tissues. Arch. Neurol., 1966, 14, 21-30

319 - RAVERA J.J., CERVINO J.M., FERNANDEZ G., FERRARI FORCADE A., MALOSETTI H., MUXI F., MAGGIOLO J., MUSSIO, FOURNIER J.C. et PAWAK F., Two cases of Graves disease with signs of pyramidal lesion. Improvement in neurologic signs during treatment with antithyroid drugs. J. Clin. Endoc. Meta. 1960, 20, 876

320 - REAVES L.E., Altered immunologic mechanisms in diseases of unknown cause : report of myasthenia gravis pernicious anaemia and myxedema occurring in the same patient. Geriatrics, 1965, 20, 707

321 - REBOUL J., DELORME G., BERNADAC P., NEUTEU Y., DE CROUSNILHON H., La fibre musculaire au cours de la Maladie de Basedow. Sem Hôp. 1964, 51 2766-2767.

322 - RECORDIER A.M., SEPRATRICE G., LOGOS H. et ROUX H., Sur un cas d'association de myasthénie et de nodule thyroidien chaud autonome. Sem. Hôp Paris, 1966, 42, 1199

323 - RENNIE, Exophtalmic goiter combined with myasthenia gravis. Rev. Neurol. Psychiat., 1908, 6, 229

324 - RESNICK J.S., DORMAN J.D. and KING ENGEL W., Thyrotoxic periodic paralysis. Amer. J. Med. 1969, 47, 831-836

325 - RICHIER J.L., GUERIN D., LEBLAY R. et PONY J.C., Activité thérapeutique de l'alphatocophéryl-quinone sur les désordres musculaires de l'hyperthyroidie et des traitements prolongés par les corticoides et les antimitotiques. Sem. Hôp. Paris, 1969, 45, 1406-1412

326 - RINGERTZ, Pathology of the thymus and other organs in myasthenia gravis. Acta. Path. Microbiol. Scand., 1951, 29, 9

327 - RINZLER S.H. et MARDER M.J., Myopathie thyrotoxique chronique. New Y York State J. Med. 1949, 49, 2573-2575

328 - ROBBINS J.J. and BURKLE J.S., Association of myasthenia gravis and hyperthyroidie showing reciprocal relationship. Report of a case an review of literature. Ann. Int. Med. 1960, 52, 890-893

329 - ROBERTSON E.G., Thyrotoxic periodic paralysis. Aust. Ann. Med. 1954, 3, 182

330 - ROOT G.T., JERNIGAN S.K., WALLER E. et CHRISTENSEN B.H., Problèmes posés par la thyroidectomie dans l'hyperthyroidie associée à une myasthénie. Arch. Surg. 1962, 85, 324-328

331 - ROSENFELD M., Acute aufsteigende lähmung bei Morbus Basedow. Berl. Klin. Wechnschr., 1902, 39, 538

332 - ROSENBAUM E.E., PORTIS S. and SOSKIN S., The relief of muscular weakness by piridoxine hydrochloride. J. Lab. Clin. Med. 1941, 27, 763

333 - ROWLAND L.P., ARANOW H. Jr. and HOEFFER P.F.A., Endocrine aspects of myasthenia gravis. In "Progressive Muskeldystrophie Myotonie Myasthenie" edited by E. Kuhn p. 416, Springer-Verlag Berlin 1966

334 - RUSSEL D.S., Histological changes in the striped muscles in myasthenia gravis. J. Path. Bact., 1953, 65, 279

335 - RYAN H.F. et YANCEY A.G., Myopathie thyréotoxique, J. Nat. Med. Ass. 1963, 55, 379. In Internat. Med. Dig. 1964, 80, 174

336 - RYCKEWAERT A., BORDIER P., MIRAVET L., ANTONINI A., L'ostéose hyperthyroidienne. Sem. Hôp. Paris, 1968, 44, 222-229

337 - SABERI M., STERLING, UTIGER R.D., Reduction in extra thyroidal triiodithyronine production by propylthiouracile in man . J. Clin. Invest. 1975, 55, 218

338 - SACREZ R., LAUSECKER C. ISCH C, Association de maladie de Basedow, myopathie et tétanie chez un enfant de 11 ans traité par l'iode 131. et clin. EMG et EEG; Arch. Franç. Pediat. 1955, 12, 944-957

339 - SAHAY B.M., BLENDIS L.M. and GREENE R., Relation between myasthenia gravis and thyroid disease. Brit. Med. J. 1965, i 762

340 - SANDERSON K.V., ADEY W.R., Chronic thyrotoxic myopathy with the report of a case including electromyographic studies. Med. J. Aust. 1949, 36, 797, 804

341 - SANDERSON K.V., ADEY W.R., Electromyographic and endocrin studies in chronic thyrotoxic myopathy. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 1952, 15, 200-205

342 - SANGHVI L.M., GUPTA K.D., BENERJEEK and BOSEK, Paraplegia hypokaliema and nephropathy with muscle lesions of potassium deficiency associated with thyrotoxicosis. Amer. J. Med. 1959, 27, 817

343 - SATOYOSHI E., MURAKAMI K., KOWA H., KINOSHITA M., NOGUCHI K., HOSHINA S., NISHIYAMA Y. and ITO K., Myopathy in thyrotoxicosis with special emphasis on an effect of potassium ingestion on serum and urinary creatinine. Neurology (Minneap) 1963a, 13, 645-658

344 - SATOYOSHI E., MURAKAMI K. and TORIT J., Thyrotoxic myopathy, Lancet 1963b, ii 843

345 - SATOYOSHI E., MURAKAMI K., KOWA H., KINOSHITA M. and NISHIYAMA Y. Periodic paralysis in hyperthyroidism. Neurology (Minneap) 1963a, 13, 746-752

346 - SATOYOSHI E., SUZUKI Y. etARC T., Periodic paralysis. A study of carbohydrate and thiamine metabolism. Neurology (Minneap) 1963b 13, 24-34

347 - SATOYOSHI E. and KINOSHITA M., Some aspects of thyrotoxic and steroid myopathy. In "Proceedings of an international congress on muscle diseases" Milan 1969, edited by J.N. Walton, N. Canal et G. Scarlato p. 455 Experta Medica Amsterdam 1970

348 - SATTLER H., Basedow's disease. Grune and Stratton New York 1952

349 - SAVOIE, Annales Endoc. 1975 sous presse

350 - SCARPALEZOS S., PANAYIOTO-POULOS C.P. M.D. Ph.D., Myopathy or neuropathy in thyreotoxicosis. N. Engl. J. Med., 1973, 288, 918.

351 - SCHIMRICK K., Myasthenia gravis und Schilddrüse. In "Progressive Muskeldystrophie Myotonie Myasthenie" Vol 1 edited by E. Kuhn p. 426 Springer-Verlag Berlin 1966

352 - SCHMITT J., ROYER, DUC M., POUREL J. et HUMBERT F., Influence de l'hyperthyroidie expérimentale sur le taux de phosphorylcreatine du muscle strié du lapin. Resultats préliminaires. Ann. Endoc. 1971, 32, n°1

353 - SCHMITT J. et HARTEMANN P., Introduction à l'étude des troubles musculaires des endocrinopathies. Ann. Endoc. 1971, 32, 1

354 - SCHONBERG H., Grenjfall von Morbus Basedowii und myasthenia gravis pseudo-paralitico. Deuschr. Med. Wschr. 1937, 63, 738-741

355 - SCHUTTA H.S. et ARMITAGE J.L., Réticulum sacroplasmique dans la paralysie périodique hypokaliémiquethyréotoxique. Metabolism, 1969, 18, 81-83

356 - SCHWARTZ N.B. and LEIN A., Effects of thyroxin on skeletal muscle function. Amer. J. Physiol., 1955, 182, 5

357 - SCHWARTZ N.B., INGOLD A.H., HAMMOND G.E. and GRONERT G.A., Role of temperature in determining effects of thyroxine and propylthiouracile on the motor unit. Amer. J. Physiol. 1960, 198, 456

358 - SHELDON J.H., WALKER R.M., Acute thyrotoxic myopathy recovery after partial thyroidectomy. Lancet, 1946, 1, 342-343

359 - SHELDON J. et coll. A clinical study of thyroid storum. Ann. Intern. Med. 1960, 52, 626-642

360 - SHINOSAKI T., Klinische Studien über die periodische Extremitätenlähmung. Z. Ges. Neurol. Psychiat. 1926, 100, 564-611

361 - SHISHIBA Y., SHIZUME K., SAKUMA M., YAMAUCHI H., NAKAO K. and OKINAKA S. Studies on electrolyte metabolism in idiopathic and thyrotoxic periodic paralysis. III - Intra and extracellular concentrations of sodium and potassium in muscles and their changes during induced attacks of paralysis. Metabolism, 1966, 15, 153

362 - SHISHIBA Y., SHIMIZU T., SAITO T., SHIZUME K., Elevation de concentration d'insuline immunoréactive au cours des crises spontanées dans la paralysie périodique thyréotoxique. Metabolism, 1972, 21, 285-290

363 - SHIZUME K., SHISHIBA Y., SAKUMA M., YAMAUCHI H., NAKAO K. and OKINAKA S., Studies on electrolyte metabolism in idiopathic and thyrotoxic periodic paralysis. II - Total exchangeable sodium and potassium. Metabolism, 1966, 15, 145

364 - SHY G.M., WANKO T., ROWLEY P.T. and ENGEL A.G., Studies in familial periodic paralysis. Exp. Neurol. 1961, 3, 53

365 - SHY G.M., GONATAS N.K. and PEREZ M., Two childhood myopathies with abnormal mitochondria. I -Megaconial myopathy. II -Pleconial myopathy. Brain, 1966, 89, 133

366 - SIEVERS et DABLES, Cité par Arnould et coll. Ann. Med. Nancy, 1971 10, 889-896

367 - FRED SIGUIER, LISSAC J., SAVOIE J.C., REYNIER J., GODEAU P., LEVY R. et HERREMAN G., Un cas de thyrotoxicose aigue avec quadriplégie flasque et paralysie du carrefour. Evolution favorable après thyroidectomie. Presse Med. 1970 - 78 657

368 - SILVER S. et OSSERMAN K.E., Hyperthyroidie et myasthénie grave. J. Mount Sinai Hosp. 1957, 24, 1214-1220

369 - SIMPSON J.A., Myasthénia gravis a new hypothesis. Scot. Med. J. 1960, 5, 419

370 - SIMPSON J.A., Immunological disturbances in myasthenia gravis with a report of Hashimoto's disease developing after thymectomy. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 1964, 27, 485

371 - SIMPSON J.F., WESTERBERG M.R. and MAGEE K.R., Myasthenia gravis. An analysis of 295 cases. Acta Neurol. Scand. 42 suppl. 1966, 23

372 - SIMPSON J.A., Myasthenia gravis as an autoimmune disease : clinical aspects. Ann. NY Acad. Sci., 1966, 135, 506

373 - SIMPSON J.A., The correlations between myasthenia gravis and disorders of the thyroid gland. In "Research in Muscular Dystrophy". Proceedings IVth Symposium, edited by members of the Research Committer of the Muscular Dystrophy Group. p. 31, Pitman Medical London 1968

374 - SIMPSON J.A., In "Disorders of voluntary muscle" edited by J.N. Walton p. 555 Churchill London 1969

375 - SINGER W. and SAHAY B.M., Myasthenia gravis Hashimoto's thyroiditis and pernicious anaemia. Brit. Med. J. 1966, i 904

376 - SIROTA D.K., GENDELMAN S. et HUSCHMAND F., Paralysie périodique thyréotoxique. Mount Sinai J. Med. 1972, 39, 165-169

377 - SISSONS H.A., In "Disorders of voluntary Muscle" Edited by J.N. Walton p. 1 Churchill London 1969

378 - SLOMIC A., ROSENFALCK A. and BUCHTAL F., Electrical and mechanical responses of normal and myasthenic muscle. Brain Res. 1968, 10, 1

379 - SMITH R.E. and WHALEN W.J., Effect of thyroxine on contractile efficiency of rat diaphragm. Fed. Proc., 1960, 19, 175

380 - SPIRO A.J., PRINEAS J.W., and MOORE C.L., A new mitochondrial myopathy in a patient with salt craving. Arch. Neurol., 1970, 22, 259

381 - STAFFURTH J.S. and THOMPSON J.C., Muscle potassium in thyrotoxicosis. Metabolism, 1965, 14, 241.

382 - STANBURY J.B., GOLDSMITH R.R., GILLIS M., Myotonic dystrophy associated with thyroid disease. Clin. Endoc. Metab. 1954. 14, 1437-1443.

383 - STARLING H.J., DARKE C.S., HUNT B.W., et BRAIN W.R., Two cases of Graves'disease with muscular atrophy. Gûy's Hosp. Rep., 1938, 88, 117-128.

384 - STOCKER W.W., SAMAHA F.J. et DE GROOT L.J., Phosphorylation oxydative couplée dans le muscle des malades thyréotoxiques. Amer. J. Med. 1968, 44, 900-909.

385 - STREETEN D.H.P., CONN J.W., LOUIS L.H. FAJANS S.S., SELTZER H .S. JOHNSON R.D., GITTLER R.D. and DUBE A.H., Secondary aldosteronism metabolic and adreno cortical responses of normal men to high environ mental temperatures. Metabolism 1960, 9, 1071-1092.

386 - SUTHERLAND G.A., Chorea and Graves disease. Brain, 1903 - 26, 210.

387 - SUTHERLAND E.W., ROBISON G.A., Metabolic effects of catecholamines. Pharmacol. Rev., 1966, 18, 145

388 - TABACHNICK I.I.A., THORSTAD J.A., WAGNER J. and PARKER R.F., A partial pharmacologic profile of the response to neuro-muscular blocking agents as modified by sodium L. thyroxine. Arch. Int. Pharmacodyn., 1958, 114, 210.

389 - TAKAGI A., SCHOTLAND D.L., DIMAURO S. et ROWLAND L.P., Thyrotoxic periodic paralysis. Function of sarcoplasmic reticulum and muscle glycogen. Neurology, 1973, 23, 1008-1016.

390 - TALBOTT J.H., Periodic paralysis. A clinical syndrome. Medicine 1941, 20, 85-143

391 - TAPLEY D.F., Mode and site of action of thyroxine. Mayo Clin. Proc. 1964, 39, 626-636.

392 - TAYLOR N. and LARGE A., Myasthénie grave associée à l'hyperthyroïdie : relation d'un cas avec thymectomie. Amer. J. Med. Sc. 1951, 221, 293-296.

393 - THIEBAUT F., ISCH F., ISCH-TREUSSARD C., Contribution à l'étude des atrophies musculaires progressives. Leur diagnostic EMG. Rev. Neurol. 1953, 89, 333-355.

394 - THOMAS F.B., MAZZAFERRI E.L., STILLMAN Th. G., Apathetic thyrotoxicosis : a distinction clinical and laboratory entity. Ann. Intern. Med., 1970, 7, 679

395 - THOMOPOULOS P., MIGNON F., LEVY R., Syndrome myothyroidien et thyroidite subaigue. Conc. Med. 1971, 39, 5858-5863.

396 - THORN et TIERNEY, Myasthénia gravis to hyperthyroidism. Arch. Intern. Med., 1941, 69, 469

397 - THRON G.W., EDER H.R., Studies on chronic thyrotoxic myopathy. Amer. J. Med., 1946, 1, 583-600.

398 - THORNER M.W., Relation of myasthenia gravis to hyperthyroidism. Arch. Intern. Med. 1939, 64, 330..

399 - TIMIROS P.S., WOODSBURY D.M. and ARGAWAL S.L., Effects of thyroxine and triiodothyroxine on brain function and electrolyte distribution in intact and adrenalectomized rats. J. Pharm. Exp. Ther., 1955, 115 154-171.

400 - TIMIROS P.S. and WOODBURY D.M., Effect of thyroid activity on brain function and brain electrolyte distribution in rats. Endocrinol. 1956, 58, 181-192

401 - TSUJIHATA M., Electron microscopic study of neuromuscular diseases. Clin. Neurol (Tokyo) 1969, 9, 451

402 - VAN DER GELD HK, FELTKAMP T.E.W., VAN LOGHEM J.J., OOSTERHUIS H.J.G.H. and BIEMOND A., Multiple antibody production in myasthenia gravis. Lancet, 1963, ii 373

403 - VAN DER GELD H., FELTKAMP T.E.W. and OOSTERHUIS H.J.G.H., Reactivity of myasthenia gravis serum gamma globulin with skeletal muscle and thymus demonstrated by immunofluorescence. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1964, 115, 782

404 - VAN DE VELDE R. et Coll 1966 cité par Van Der Geld H.W.R. and Strauss A.J.L. "Myasthénie gravis : immunological relationship between striated muscle and thymus". Lancet 1966, ii 57

405 - VAN WISNGAARDEN G.K., BETHLEM J., MEISER A.E.G.H., HULSMAN W.C. and FELTKAMP C.A., Skeletal muscle disease with abnormal mitochondira. Brain, 1967, 90, 577

406 - VETTERS J.M., Muscle antibodies in myasthenia gravis. Immunol. 1967, 13, 275

407 - VIETS H.R. and SCHWAB R.S., Prostigmin in the diagnosis of myasthenia gravis. New Engl. J. Med., 1935, 213, 1280

408 - VILDE L., DELISLE J.M., LACOUR F., Les hyperthyroidies. Ann. Med. de Reims, 1967, 4 , 163-166

409 - VILPPULA and BUCHTAL, Unpublished quoted by Buchtal F. 1970.

410 - WACHSTEIN M. and LOBEL S., The relation between tryptophane metabolism and vitamine B6 in various diseases as studied by paper chromatography., Ann. J. Clin. Path., 1956, 26, 910

411 - WAINE E.J., Clinical and metabolic studies in thyroid disease. Brit. Med. J., 1960, 1, 78-90

412 - WALDENSTROMJJ., Acute thyrotoxic encephalo or myopathy. Its cause and treatment. Acta Med. Scand., 1945, 121, 251-294

413 - WALDSTEIN S.S., SLODKI S.J., KAGANIEC G.I. et BRONSKY D., A clinical study of thyroid storm. Ann. Intern. Med. 1960, 52, 626-642

414 - WARNER N.L., The immunological role of different lymphoid organs in the chicken. II - The immunological competence of thymic cell suspensions. Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci., 1964, 42, 401

415 - WEAVER J.A., JONES A., SMITH R.A., Thyrotoxic coma, apathetic crisis. Brit. Med. J., 1956, 1, 20-23

416 - WEICKHARDT G.D. et REDMOND A.J., Myasthénie grave et hyperthyroidie relation de 2 cas et revue de la littérature. Ann. Intern. Med. 1960, 52, 1246-1257

417 - WEIGERT C., Pathologisch anatomischer beitrag zur erbschen Krankheit (myasthenia gravis) Neurol. Zbl, 1901, 20, 597

418 - WEISSMAN, Periodic paralysis associated with thyrotoxicosis. J. Clin. Endocrinol., 1952, 12, 1223-1228

419 - WELTI H., Remarques à propos des troubles musculaires de la maladie de Graves-Basedow : leur intérêt chirurgical. Ann. Endoc. 1971, 32, 170-171

420 - WERNER S.C. and INGBAR S.H., The thyroid p. 615-627, Neuromuscular system, Raymond D. Adams et N. Paul Rosmon, Harper and Row ed. 1955

421 - WILKINS L. and FLEISCHMANN W., Effects of thyroid on creatine metabolism with a discussion of the mechanism of storage and excretion of creatine bodies. J. Clin. Invest., 1946, 25, 360

422 - WINDBLADH et BERGSTRAND, Myopathie et encéphalopathie thyréotoxique. Norkisk Med., 1948, 37, 380-382

423 - WHITE R.G. and MARSHALL A.H.E., The autoimmune response in myasthenia gravis. Lancet, 1962, ii 120

424 - WITHFIELD A.G.W. et HUDSON W.A., Chronic thyrotoxic myopathy. Quart. J. Med., 1961, 30, 257

425 - WOHL M.G., LEVY H.A., SZUTKA A., MALDIA G., Pyridoxine deficiency in hyperthyroidism. Proc. Soc. Biol. Med. Bangalon 1960, 105, 523-527

426 - WOLF, The effective use of thyroid in periodic paralysis. New York state J. Med., 1943, 43, 1951-1963

427 - WOLF S.M., ROWLAND L.P., SCHOTLAND D.L., Mc KINNEY A.S. HOEFER P.F.A. and ARANOW H. Jr n Myasthenia is an autoimmune disease clinical aspects. Ann. NY Acad. Sci., 1966, 135, 517

428 - WOOLF A.L., In "Disorders of voluntary muscle " edited by J.N. Walton p. 221-228 Churchill London 1969

429 - WULLENWEBER G., Beitrag fur frage der encephalopathia thyreotoxica Klin. Wschr. 1931, 1, 775-776

430 - WURTMAN R.V., KOPIN I.J., AXELROD J., Thyroid function and the cardiac disposition of catecholamines. Endocrinol., 1963, 73, 63-74

431 - YATES D.A.H., Electrodiagnosis of myopathic disorders. Postgrad Med. J., 1965, 41, 325

432 - ZIERLER . (KENNETH L.) Muscular wasting of obscure origin and thyroid gland Bull. John Hopkins Hosp., 1951, 89, 263-280, Year Book endoc 1951

433 - ZIERLER K.L., ANDRES R., Movement of potassium into skeletal muscle during spontaneous attack in familial periodic paralysis. J. Clin. Invest., 1957, 36, 730

434 - ZAIMIS E., METAXAS N., HAVARD C.W.H. and CAMPBELL E.D.R., Cardiovascular and skeletal muscle changes in cats treated with thyroxine. In "Research in muscular dystrophy". Edited by members of the research committer of the muscular dystrophy group p. 301, Pitman Medical London, 1965

435 - ZAIMIS E., PAPADAKI L., KAKARI S., MATHEW M., ASH A.S.F., LARBI E. and PARADELIS A., Mitochondrial and myofibrillar changes in induced myopathies. In "Research in muscular dystrophy" edited by members of the research committee of the muscular dystrophy group. P. 295 Pitman Medical London, 1968

436 - ZONDEK H., Coma basedowicum,Klin.Wschr, 1930, 2, 1999-2002

437 - ZOWDECK H., Adynamischer Basedow Schweig Med. Wschr., 1938, 45, 65-68

438 - ZONDEK H., TICHO A., Myasthenia gravis and maliquant exophtalmos. Lancet, 1951, 2, 1018-1020

439 - Myopathie thyréotoxique, Lancet, 1963, 25-26

440 - Apathetic thyrotoxicosis ? Lancet, 1970, 809

Vu le Président de Thèse
Pr. GILBERT-DREYFUS

Vu le Doyen de la Faculté
Pr. P. CASTAIGNE

Vu et permis d'imprimer
Le Recteur de la Faculté